

CONSTITUTION: 100.mu.l liquid suspension of the magnetic beads is added to 20.mu.l serum containing AFP of various concentrations and is brought into reaction for 15min at room temperature This reaction liquid is transferred into the liquid to be measured part 2 of a sheath flow cell 1 and while a sheath liquid 3 is passed therein, the agglutinated lumps in the reaction liquid are dispersed and are introduced to a detecting part 4. The fine particles are magnetized by a magnet 5 in the detecting part 4 and the (x), (y), (z) components of magnetic moment are detected by a SQUID fluxmeter 6. The detected signal values are subjected to AD conversion in an A/D converter 11 and the converted signals are guided to a personal computer 12, by which the square root of the sum of the square values of the respective signal values is calculated and the magnitude of the magnetic moment is determined.

1/5/3 (Item 1 from file: 351)

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007904887

WPI Acc No: 1989-169999/\*198923\*

XRAM Acc No: C89-075547

XRPX Acc No: N89-129587

**Device for immuno-agglutination assay - has means for dispersing agglutination clot of fine particles and for measuring magnitude of clot by magnetic method**

Patent Assignee: HITACHI LTD (HITA )

Number of Countries: 002 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 1112161	A	19890428	JP 88175014	A	19880715	198923 B
US 4913883	A	19900403	US 88221971	A	19880720	199019

Priority Applications (No Type Date): JP 87178895 A 19870720; JP 88175014 A 19880715

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 1112161	A		6		

Abstract (Basic): JP 1112161 A

Device is used by binding antibody with the surface of fine particles, treating a sample with the bound antibody and then measuring the agglutination of the fine particles to determine the concn. of antigen in the sample. The device has (A) a means of dispersing each agglutination clot of the fine particles formed by the reaction and transferring them by a liq. flow, and (B) a means of detecting the magnitude of the agglutination clot in the liq. flow by a magnetic measurement.

Magnetic matter is pref. used as the fine particles. Metallic particles of Fe, Ni, Co, etc., gamma-ferrite or magnetite is used as the fine particles.

USE/ADVANTAGE - The device utilising a method of measuring the magnitude of the aggregate of the fine particles by magnetic method is useful for the immunoassay of AFP, CEA, ferritin, beta2-microglobulin, HCG, CRP, rheumatoid factor, etc. As the magnitude and distribution of the aggregate formed by antigen-antibody reaction can be accurately measured by magnetic method without being affected by light scattering matter such as protein, blood cell, etc., light absorbing matter or fluorescent matter, the concn. of antigen can be determd. with high accuracy by the device.

0/0

Title Terms: DEVICE; IMMUNO; AGGLUTINATE; ASSAY; DISPERSE; AGGLUTINATE;

CLOT; FINE; PARTICLE; MEASURE; MAGNITUDE; CLOT; MAGNETIC; METHOD

Derwent Class: B04; J04; S03; U12; U14

International Patent Class (Additional): G01N-015/02; G01N-030/96;

G01N-033/54; H01L-039/22; H01L-043/02

File Segment: CPI; EPI

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

3 PN=JP 112161  
S1 3 AN,PN=JP 112161  
?t s1/5/all

1/5/1 (Item 1 from file: 345)  
DIALOG(R)File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat  
(c) 2001 EPO. All rts. reserv.

8658038  
Basic Patent (No,Kind,Date): JP 112161 A2 890428 <No. of Patents: 002>

PATENT FAMILY:

JAPAN (JP)

Patent (No,Kind,Date): JP 112161 A2 890428  
IMMUNE AGGLUTINATION DETERMINING DEVICE (English)  
Patent Assignee: HITACHI LTD  
Author (Inventor): IMAI KAZUNARI; TOKINAGA DAIZO; YOKOZAWA KOICHI  
Priority (No,Kind,Date): JP 87178895 A1 870720  
Applic (No,Kind,Date): JP 88175014 A 880715  
IPC: \* G01N-033/543; G01N-015/02; G01N-033/553; H01L-039/22;  
H01L-043/02  
Derwent WPI Acc No: ; C 89-169999  
JAPIO Reference No: ; 130351P000163  
Language of Document: Japanese

UNITED STATES OF AMERICA (US)

Patent (No,Kind,Date): US 4913883 A 900403  
PARTICLE AGGLUTINATION IMMUNOASSAY APPARATUS (English)  
Patent Assignee: HITACHI LTD (JP)  
Author (Inventor): IMAI KAZUMICHI (JP); TOKINAGA DAIZO (JP);  
YOKOSAWA KOICHI (JP)  
Priority (No,Kind,Date): JP 87178895 A 870720  
Applic (No,Kind,Date): US 221971 A 880720  
National Class: \* 422082010; 422069000; 436526000  
IPC: \* G01N-030/96; G01N-033/553  
CA Abstract No: ; 113(21)187575H  
Language of Document: English

1/5/2 (Item 1 from file: 347)  
DIALOG(R)File 347:JAPIO  
(c) 2001 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

02814561 \*\*Image available\*\*  
IMMUNE AGGLUTINATION DETERMINING DEVICE

PUB. NO.: 01-112161 [\*JP 112161\* A]  
PUBLISHED: April 28, 1989 (19890428)  
INVENTOR(s): IMAI KAZUNARI  
TOKINAGA DAIZO  
YOKOZAWA KOICHI  
APPLICANT(s): HITACHI LTD [000510] (A Japanese Company or Corporation), JP  
(Japan)  
APPL. NO.: 63-175014 [JP 88175014]  
FILED: July 15, 1988 (19880715)  
INTL CLASS: [4] G01N-033/543; G01N-015/02; G01N-033/553; H01L-039/22;  
H01L-043/02  
JAPIO CLASS: 46.2 (INSTRUMENTATION -- Testing); 42.2 (ELECTRONICS -- Solid  
State Components)  
JAPIO KEYWORD: R006 (SUPERCONDUCTIVITY); R137 (ELECTRONIC MATERIALS --  
Josephson Devices)  
JOURNAL: Section: P, Section No. 912, Vol. 13, No. 351, Pg. 163,  
August 07, 1989 (19890807)

ABSTRACT

PURPOSE: To measure the degree of agglutination of the agglutinated lumps  
generated by agglutination by measurement of magnetic intensity with high  
accuracy by using a magnetic material as fine particles to conjugate  
antibodies.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**4/5/1 (Item 1 from file: 351)**

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012342353

WPI Acc No: 1999-148460/\*199913\*

XRAM Acc No: C99-043818

**Production of oral preparation with rapid disintegration properties -  
comprises compression and moulding of drug, water-soluble filler and  
non-crystalline sugars, then ageing**

Patent Assignee: TANABE SEIYAKU CO (TANA )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 11012161	A	19990119	JP 97162390	A	19970619	199913 B

Priority Applications (No Type Date): JP 97162390 A 19970619

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 11012161	A	8	A61K-009/20	

Abstract (Basic): JP 11012161 A

Production of oral preparation with rapid disintegration properties comprises compression and moulding of a drug, a water soluble filler and non-crystalline sugars, followed by aging. Also claimed is the production of an oral preparation with rapid disintegration by compression and moulding of a lubricant and a fluidising agent to give a moulded product with a compression and moulding machine, removal of the moulded product, supply of a drug, a water soluble filler and non-crystalline sugars to the compression and moulding machine, moulding of the supplied materials, and ageing of the moulded product.

ADVANTAGE - The oral preparation can be produced using a conventional compression and moulding machine.

Dwg.0/1

Title Terms: PRODUCE; ORAL; PREPARATION; RAPID; DISINTEGRATE; PROPERTIES;  
COMPRISE; COMPRESS; MOULD; DRUG; WATER; SOLUBLE; FILL; NON; CRYSTAL;  
SUGAR; AGE

Derwent Class: B07

International Patent Class (Main): A61K-009/20

File Segment: CPI

**4/5/2 (Item 1 from file: 345)**

DIALOG(R)File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat  
(c) 2002 EPO. All rts. reserv.

14959566

Basic Patent (No,Kind,Date): JP 11012161 A2 990119 <No. of Patents: 001>

PATENT FAMILY:

JAPAN (JP)

Patent (No,Kind,Date): JP 11012161 A2 990119

PRODUCTION OF RAPIDLY DISINTEGRATING INTRAORAL FORMULATION (English)

Patent Assignee: TANABE SEIYAKU CO

Author (Inventor): NAKAJIMA KINGO; KOIDA YOSHIYUKI; UEHARA TOMOYUKI;  
SUGIMOTO MASAACKI; SAKAGAMI HIROKO

Priority (No,Kind,Date): JP 97162390 A 970619

Applic (No,Kind,Date): JP 97162390 A 970619

IPC: \* A61K-009/20

Derwent WPI Acc No: \* C 99-148460; C 99-148460

Language of Document: Japanese

**4/5/3 (Item 1 from file: 347)**

DIALOG(R)File 347:JAPIO  
(c) 2002 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

06070650

THIS PAGE BLANK (USP)

PRODUCTION OF RAPIDLY DISINTEGRATING INTRAORAL FORMULATION

PUB. NO.: 11-012161 A]  
PUBLISHED: January 19, 1999 (19990119)  
INVENTOR(s): NAKAJIMA KINGO  
KOIDA YOSHIYUKI  
UEHARA TOMOYUKI  
SUGIMOTO MASAACKI  
SAKAGAMI HIROKO  
APPLICANT(s): TANABE SEIYAKU CO LTD  
APPL. NO.: 09-162390 [JP 97162390]  
FILED: June 19, 1997 (19970619)  
INTL CLASS: A61K-009/20

ABSTRACT

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject formulation having remarkably enhanced formulation strengths with keeping rapidly disintegrating properties of the formulation and capable of being easily administered to aged people and infants by using a simple means after forming a medicinal agent, a water-soluble excipient and an amorphous sugar by a usual compression molding press.

SOLUTION: This rapidly disintegrating intraoral formulation is obtained by compression-molding under low pressures a medicinal agent such as a chemotherapeutic agent, antibiotic, respiratory stimulant, etc., a water soluble excipient such as mannitol, etc., and an amorphous sugar, such as white sugar, etc., brought to be amorphous by means of spray-drying, freeze-drying, etc., and aging the formulation by standing for one night, etc. The aging is preferably performed for 3-72 hours. In the compression-molding of the ingredients of the recipe, it is preferable, at first, to mold a mixture of a lubricant with a fluidizing agent by a compression molding press (a first molding), discharge the molded product by the first molding and mold (a second molding) the ingredients of the recipe by the compression molding press having the adhered lubricant.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO  
?

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00870

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP, 553777, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 04 August, 1993 (04.08.93) & JP, 05-271054, A	1-5, 7 6, 8-12
X Y	EP, 745382, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 04 December, 1999 (04.12.99) & WO, 95/20380, A1 & US, 5576014	1-5, 7-9, 11, 12 6, 10
X Y	JP, 11-12161, A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 19 January, 1999 (19.01.99)	1, 5-8, 10-12 2-4, 9
P, X P, Y	JP, 11-263723, A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 September, 1999 (28.09.99)	1-5, 7, 8, 12 6, 9-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
13 April, 2000 (13.04.00)

Date of mailing of the international search report  
25.04.00

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-112161

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)4月28日

G 01 N 33/543

S-7906-2G

15/02

E-7246-2G

33/553

7906-2G

H 01 L 39/22

Z A A

D-8728-5F

43/02

Z-7342-5F

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全6頁)

⑮ 発明の名称 免疫凝集定量装置

⑯ 特 願 昭63-175014

⑰ 出 願 昭63(1988)7月15日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)7月20日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭62-178895

㉑ 発 明 者 今 井 一 成 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内

㉒ 発 明 者 時 永 大 三 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内

㉓ 発 明 者 横 澤 宏 一 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内

㉔ 出 願 人 株式会社日立製作所 東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地

㉕ 代 理 人 弁理士 小川 勝男 外1名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

免疫凝集定量装置

## 2. 特許請求の範囲

1. 微粒子表面に抗体を結合させ、これと試料とを反応させて生ずる微粒子の凝集を計測して、試料中の抗原濃度を測定する免疫凝集定量装置において、上記反応により生じた微粒子の凝集塊を凝集塊ごとに分散させ、液流に従って移動させる手段と、液流中の凝集塊の大きさを磁気測定により計測する検出手段とを有することを特徴とする免疫凝集定量装置。
2. 微粒子表面に抗体を吸着により結合させることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の免疫凝集定量装置。
3. 微粒子表面に抗体を吸着させたのち、抗体分子間を化学的に架橋処理することにより結合させることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の免疫凝集定量装置。
4. 微粒子表面に抗体を化学的に結合させること

を特徴とする特許請求の範囲第1項記載の免疫凝集定量装置。

5. 微粒子表面に官能基を有する有機高分子を被覆させ、この官能基を用いて抗体を共有結合させることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の免疫凝集定量装置。

6. 微粒子は磁化しうる物質からなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の免疫凝集定量装置。

7. 磁化しうる物質が強磁性体であることを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の免疫凝集定量装置。

8. 磁化しうる物質が金属であることを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の免疫凝集定量装置。

9. 検出部分は微粒子を磁化させる磁石と、磁気強度を測定する磁束計から構成されていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の免疫凝集定量装置。

10. 磁束計はSQUID磁束計であることを特徴とする特許請求の範囲第9項記載の免疫凝集定

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



の例としては、アルデヒド基、カルボジイミド基、マレイミド基等を有する二官能性物質があげられる。

(3) 微粒子表面に抗体を化学的に結合させる。

(4) 微粒子表面に官能基を有する有機高分子材料を被覆させ、この官能基を用いて抗体を共有結合させる。

官能基を有する有機高分子材料としては、例えばメタクリル酸ポリマー等が通常用いられる。

化学的に架橋処理するのに用いられる架橋剤としては、アルデヒド基、カルボジイミド基、マレイミド基等を有する二官能性物質が有効な例である。

官能基としてはアミノ基、カルボキシ基、エポキシ基、水酸基等が好ましい例である。

シースフローセルは通常の形態のもの、たとえばフローサイトメータに適用されている機構と同等のもので良い。

検出部分は微粒子を磁化させる磁石と、磁気強度を測定する磁束計から構成されており、磁束計

としてはSQUID磁束計を用いることが望ましい。

磁束計は検出コイルを互いに直交する2ないし3方向に配置した構成にすると特に精密な測定が可能となる。

本発明が適用できる抗原の例としては、ヒト $\alpha$ -フェトプロテイン(AFP)、癌胎児性抗原(CEA)、フェリチン、 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ -m)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、C反応性蛋白(CRP)、リウマチ因子等がある。

(作用)

抗体を結合させる微粒子として磁気体を用いれば、凝集により生ずる凝集塊の凝集度は、磁気強度の測定により可能となる。この場合、光学的測定における上述した影響因子が問題とならないため、高精度で測定することが可能となる。

(実施例)

以下、本発明の一実施例を第1図により説明する。

- 7 -

球形の $\gamma$ -フェライト粒子(平均粒径 $0.75\mu\text{m}$ )の表面に、抗ヒト $\alpha$ -フェトプロテイン抗体(抗ヒトAFP抗体)を吸着させ、さらにグルタルアルデヒドを使用して抗体分子間を架橋処理し、固定化抗体磁気ビーズを得た。固定化の方法は、従来知られている方法で良く、たとえば、「タンパク質ハイブリッド」稲田祐二編、p199-122、共立出版(東京)1987年などに記載されている。

各種濃度のAFPを含む血清 $20\mu\text{L}$ に上記磁気ビーズ懸濁液 $100\mu\text{L}$ を加え室温で15分間反応させた。

この反応液をシースフローセル1の被検液部2に移し、シース液3を流しながら、反応液中の凝集塊を分散させて検出部4に導く。シース液として生理食塩水を用いたが、適当な緩衝液あるいは水でも良い。用いたシースフローセルは、たとえばフローサイトメータに應用されている機構と同等のものである。シースフローセルの流路部は内径 $100\mu\text{m}$ とし、流速 $10\text{m/s}$ 程度となるよ

- 8 -

うに、シース液流量および試料とシース液の圧力差を設定して用いた。

分散された凝集塊は流れに従って検出部4に導かれる。

検出部4は、磁化用の磁石5とSQUID磁束計6により構成されている。

磁石5は、微粒子を磁化させるもので、リング状の電磁石を用いることにより流れの方向に沿った一方向に磁化方向を配向させて磁化させることができる。磁化方向の例を矢印7で示す。

磁束計6は、SQUID磁束計であり、3対の検出コイルを互いに直交する方向に配置して構成した。つまり第5図にこの状態を示す。第6図は第5図のAA'断面を示す。シースフローセル流路部1の側面に2対(B1, B2)、流れの方向に直交する方向に1対(B3)設けて、磁気モーメントのx, y, z成分をそれぞれ検出できるようにした。

検出した信号値は、A/D変換器にてAD変換し、パーソナルコンピュータ12に導き、各信号値

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

の2乗値の和の平方根を算出して、磁気モーメントの大きさを求めた。この処理によって、測定対象の微粒子塊が回転することにより磁気モーメントの一方成分の検出だけでは測定値に誤差を生じることを回避した。

なお、装置の簡略化のために一方向のみ、または二方向のみに検出コイルを配置して測定することも可能である。

第7図は簡略構成のコイルの配置状態の1例を示す。第8図は第7図のAA'断面を示す断面図である。この図では1個1組の検出コイルを用いる場合で示してある。この際、微粒子塊が回転しないように配座することが必要であり、回転による誤差を考慮する必要がある。

ところでSQUIDに用いる超伝導体材料として例えば酸化物超伝導体を用いることも可能である。例えば $(RE)_{1-x}2Mx, xO_{1-x}$ 等の一般式で表わされる酸素欠損型ペロブスカイト構造若しくは $K, NiF_4$ 型構造の高温超伝導材を用いても良い。

- 11 -

この凝集度の分布から、2個以上の微粒子から成る凝集塊の割合を算出して凝集比を求める。

$$\text{凝集比} = \frac{\text{2個以上の微粒子を含む凝集塊の数}}{\text{凝集塊の数}}$$

求められた凝集比をAFP濃度に対してプロットすると第4図のような相関が得られた。

同様にヘパリン処理した血液（赤血球等を含む）中のAFP測定を行ったが、問題なく凝集塊の大きさを正確に測定でき血清の場合と同様な相関曲線が得られた。

したがって、本実施例によれば、試料中に共存する光散乱体及び色素等の吸収体、発光体の影響を受けることなく、抗原抗体反応による微粒子の凝集状態を計測することができる。

同様に溶血試料、乳び血清試料の測定にも有効である。

（発明の効果）

本発明によれば、試料中に含まれるタンパク質

上記一般式においてREはLa, Y, Sr, Yb, Lu, Tm, Dy, Sc, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Ho, Er等の元素を表わし、MはBa, Sr, Ca, K等の元素を表わす。

本実施例においては、超伝導状態を得るためにSQUID（検出コイルならびにSQUID素子）を液体窒素にて冷却して用い、フローセル部の凍結を防ぐために、検出コイルとフローセル間に、透磁性の良好な断熱材13を配置した。

上記の高温超伝導材を用いれば、このような冷却および断熱が簡略化でき、あるいは排除可能となる。

この磁束計6を用いて、凝集塊の磁気強度を測定することにより、それぞれの凝集塊に含まれる微粒子数（凝集度）が容易に求められる。同時に凝集度の分布も求められる。測定結果を第2図及び第3図に示す。第2図にみられる如く、凝集塊に集められる粒子数によって出力信号に大小が生ずる。

- 12 -

や血球等の光散乱体や色素等の吸収体や蛍光体の影響なく正確に抗原抗体反応により生じた凝集体の大きさと分布を測定できるので、精度良く、抗原濃度を測定できる効果がある。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の一実施例の装置構成の概念図、第2図は検出信号の一例を示す図、第3図は粒度分布の測定例、第4図はAFP測定例を示す図、第5図は磁気測定部の構成を示す図、第6図は第5図の磁気測定部の一部断面図、第7図は磁気測定部の別な構成を示す図、第8図は第7図の磁気測定部の一部断面図である。

- 1…シースフローセル、
- 2…被検液部、
- 3…シース液の流れを示す矢印、
- 4…磁気検出部、
- 5…磁石、
- 6…SQUID磁束計、
- 7…磁化方向を示す矢印、
- 8（81, 82, 83）…検出コイル、

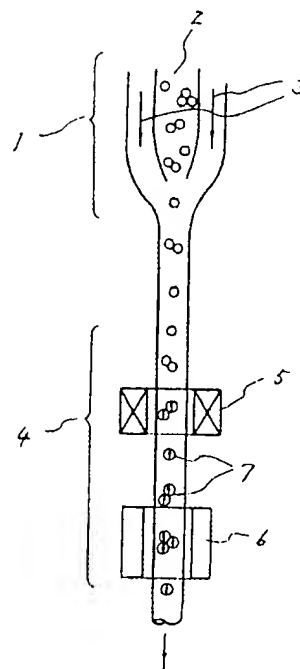
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 9... SQUID素子、
- 10... 信号処理回路、
- 11... A/D変換器、
- 12... パーソナルコンピュータ、
- 13... 断熱材、

代理人 井理上 小川勝男

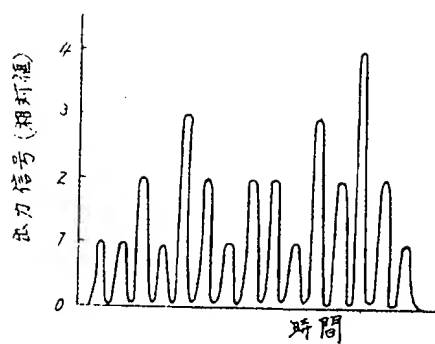


第1図

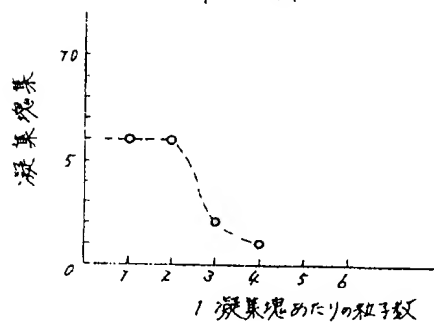


- 15 -

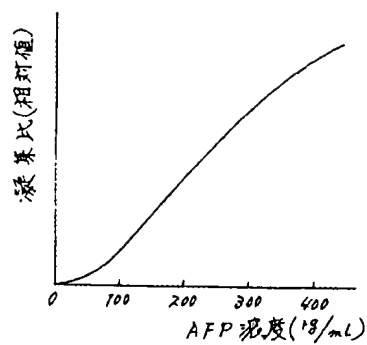
第2図



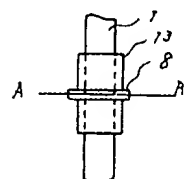
第3図



第4図

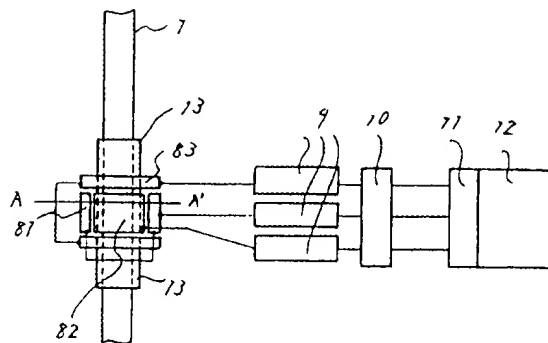


第7図

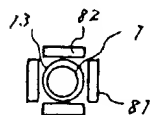


**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

第 5 図



第 6 図



第 8 図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



量装置。

11. 磁束計は検出コイルを互いに直交する2ないし3方向に配置して構成したことを特徴とする特許請求の範囲第10項記載の免疫凝集定量装置。

### 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、微粒子凝集体の粒度測定法を用いた免疫凝集定量装置に係り、特に免疫凝集反応を応用した定量法に好適な、免疫凝集定量装置に関する。

〔従来技術〕

従来、ラテックスビーズ等の微粒子表面に抗体を結合させ、これと試料を反応させて、反応により変化する濁度の差から試料中の抗原の量を測定する方法がある。この原理は、微粒子表面の抗原が抗原抗体反応を起こし微粒子を凝集させること及びこの凝集が抗原量に対し定量的に変化することに基づいており、この方法で各種のタンパク質等の定量が行われている。しかし、凝集度に分布

をもつ反応液全体を一度に測定するために平均粒度しか求められず、抗原濃度算出において精度的な問題があった。

これを解決する方法として、例えば反応液をシースフロー方式により凝集塊ごとに分散させそれぞれの散乱強度を測定する方法がある（日本臨床検査自動化学会誌、11, 226（1986））。この方法によれば、凝集塊個々の凝集度を測定でき、凝集度分布も測定できるので、抗原濃度の算出精度を向上させることができる。

しかしながら、この方法においても、凝集度測定を光学的測定に依っており、試料中に共存する散乱体や色素等の吸収体の影響は免れず、測定精度に限界があった。

上記従来技術は、試料中に共存する散乱体や色素等の吸収体や蛍光体の影響について配慮されておらず、測定誤差を生ずる問題があった。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明は、上記従来技術の有する問題点を解決し、抗原抗体反応により生じた凝集体の大きさと

- 3 -

分布を正確に測定することができ、抗原濃度を精度良く求めることができる免疫凝集定量装置を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

上記目的は、凝集度の測定を光学的測定によらず、磁氣的測定により行うことにより達成される。即ち、微粒子として磁気体を用い、この凝集状態をたとえばSQUID（超伝導量子干渉素子）のような磁気測定手段を免疫凝集定量装置に用いることにより達成される。

本発明は次の如き方法によって、抗原濃度を定量的に測定するものである。

磁化し得る微粒子の表面に抗体を結合させ、この微粒子を試料中の抗原と反応させる。この抗原・抗体反応に伴って微粒子の凝集塊が生じる。

こうして準備した測定用反応液をシースフローセルに移し、シース液を流しながら、微粒子の凝集塊を分散させると共に、シース液流に従ってこれを移動させる。この液流中の凝集塊を磁化し、この磁気モーメントを測定することによって抗原

- 4 -

濃度を定量測定することが出来る。

磁化し得る微粒子としては、強磁性体であるFe, Ni, Co等の金属粒子が代表的な例である。γ-フェライト粒子、マグネタイト粒子が用いるのに容易に材料である。又、こうした磁化し得る材料の被膜をコーティングした粒子を用いても良い。

微粒子の粒径は通常2 μm程度以下を用いる。更に1 μm以下がより好ましい。粒径が余り小さいと凝集塊が発生する磁束が小さくなるので、粒径の選択は磁気測定系の感度、S/N比等の測定能力を考慮して行なえば良い。

微粒子表面に抗体を結合させるには、これまで知られている次の如き手段を用いることが出来る。

- (1) 微粒子表面に抗体を吸着により結合させる。
- (2) 微粒子表面に抗体を吸着させたのち、抗体分子間を化学的に架橋処理する。架橋反応によって、単なる吸着の場合より、微粒子と抗体の結合がより強固となる。

化学的に架橋処理するに用いるに有用な架橋剤

- 5 -

- 462 -

- 6 -

THIS PAGE BLANK (USDTG)

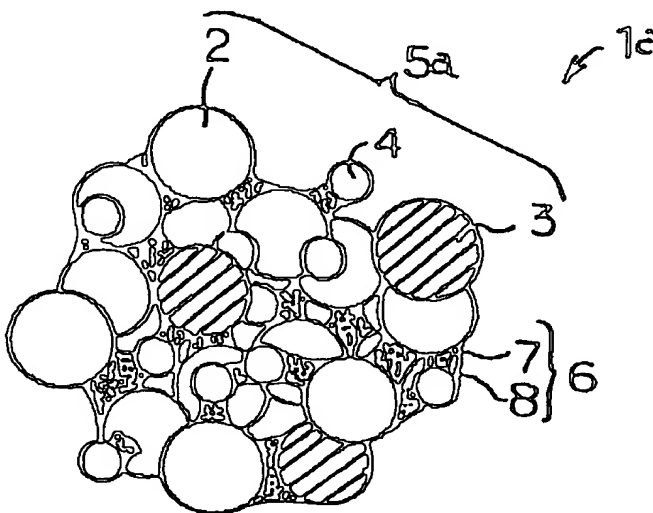
(51) 国際特許分類7 A61K 9/20, 47/26	A1	(11) 国際公開番号 WO00/48575  (43) 国際公開日 2000年8月24日(24.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00870  (22) 国際出願日 2000年2月16日(16.02.00)  (30) 優先権データ 特願平11/39294 ✓ 1999年2月17日(17.02.99) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)  (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 渡邊 靖(WATANABE, Yasushi)[JP/JP] 森本 清(MORIMOTO, Kiyoshi)[JP/JP] 岩瀬雄司(IWASE, Yuji)[JP/JP] 昼田 了(HIRUTA, Satoru)[JP/JP] 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 富士工場内 Shizuoka, (JP)  (74) 代理人 中井宏行(NAKAI, Hiroyuki)[JP/JP] 〒665-0845 兵庫県宝塚市栄町2丁目2番1号 ソリオ3 2階 Hyogo, (JP)	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: TABLETS AND PROCESS FOR PRODUCING TABLETS

(54)発明の名称 錠剤及び錠剤の製造方法

## (57) Abstract

Tablets obtained by binding a powdery mixture (5a, 5) containing at least the principal agent (2), a highly wettable saccharide (3) and a disintegrating agent (4) by using a binder (6, 6c) containing a highly wettable saccharide to give granules (1a, 1b, 1c), and then compression-molding these granules (1a, 1b, 1c). A process for producing tablets which comprises the step of mixing a powdery mixture (5a, 5), which has been prepared by homogeneously mixing at least the principal agent (2), highly wettable saccharide grains (3) and disintegrating agent grains (4), with air to give a fluidized bed; the step of producing granules (1a, 1b, 1c) containing the principal agent by spraying an aqueous solution of a binder (6, 6c) and a highly wettable saccharide (3) dissolved therein onto the above-mentioned fluidized bed of the powdery mixture (5, 5a) followed by spraying; and the step of compression-molding these granules (1a, 1b, 1c) containing the principal agent (2).



## (57)要約

少なくとも、主薬（２）、水に濡れやすい糖類（３）及び崩壊剤（４）を含む混合粉体（５ a, ５）を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤（６, ６ c）で結合して造粒物（１ a, １ b, １ c）を得て、この造粒物（１ a, １ b, １ c）を圧縮成形して得られる、錠剤。及び、少なくとも、主薬（２）、水に濡れやすい糖類の粒子（３）及び崩壊剤の粒子（４）を均一に混合した混合粉体（５, ５ a）を空気に混和して流動層にする工程と、前記流動層にされた混合粉体（５, ５ a）に、結合剤（６, ６ c）と水に濡れやすい糖類（３）とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物（１ a, １ b, １ c）を製造する工程と、前記主薬（２）を含む造粒物（１ a, １ b, １ c）を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

### 錠剤及び錠剤の製造方法

#### 技術分野

本発明は、錠剤及び錠剤の製造方法に関し、特に、口腔内において速やかに崩壊する錠剤及びそのような錠剤の製造方法に関する。

#### 背景技術

近時、医療現場においては、様々な種類の錠剤が使用されているが、患者にとって、錠剤を服用する際のコンプライアンスを考慮した錠剤は少なく、燕下が困難な老人や小児等にとって、服用し易い錠剤の開発が求められている。

そのような錠剤として、口腔内速崩錠は、口腔内において速やかに崩壊するという特性を有しており、燕下が困難な老人や小児等にとって、水無しでも服用できるといった服用時のコンプライアンスが優れているという長所を有しているので、近時、注目されている。

このような口腔内速崩錠は、従来は、例えば、エタノール及び／又は水を用いて薬効成分を含む湿潤塊を調整し、これを鋳型に入れて乾燥させて製造されている（特開平 2 - 3 2 0 1 4 号公報を参照）。

また、特開平 5 - 2 7 1 0 5 4 号公報には、薬効成分、糖類、及び糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合粉体を打錠し、その後、乾燥させて製造することが記載されている。

また、国際公開番号 WO 9 5 / 2 0 3 8 0 号公報には、マルトース等の糖類を結合剤として用い、少なくとも、主薬と、ラクトース等の成形性の低い糖類との混合粉体を造粒した造粒物を圧縮成形して製造することが記載されている。

しかしながら、特開平 2 - 3 2 0 1 4 号公報に記載の口腔内速崩錠の製造方法は、湿潤塊を調整し、これを鋳型に入れて乾燥させるという、通常の錠剤の製造方法とは異なる特殊な方法を用いているため、生産性が悪いという問題がある。

また、特開平 5 - 2 7 1 0 5 4 号公報に記載の口腔内速崩錠の製造方法も、薬効成分、糖類、及び糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合粉体を打錠し、その後、乾燥させるという、通常の錠剤の製造方法とは異なる特殊な方法を用い

ているため、生産性が悪いといった問題がある。

また、この口腔内速崩錠の製造方法によって製造される錠剤は、粒子と粒子との間を糖類によって結合させているだけであるため、粒子間の結合が弱く、保存や運搬の際に、錠剤が欠け易いといった問題がある。

また、国際公開番号WO 95/20380号公報に記載の口腔内溶解型圧縮成型物は、口腔内での崩壊は速やかに行われるものの、打錠時の成形性が尚十分でなく、錠剤化され難く、且つ、この口腔内溶解型圧縮成型物は、特開平5-271054号公報に記載の口腔内速崩錠の製造方法によって製造される錠剤と同様、粒子と粒子との間を糖類によって結合させているだけであるため、粒子間の結合が弱く、保存や運搬の際に、錠剤が欠け易いといった問題がある。

#### 発明の開示

本発明は、以上のような問題を解決するためになされたものであって、口腔内での崩壊性に優れ、打錠時の成形性にも優れ、且つ、圧縮成形後の錠剤が十分な硬度を有し、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じ難いといった優れた性状を有し、しかも、通常の錠剤の製造方法と同様の製造方法によって製造することができる、錠剤及びそのような錠剤の製造方法を提供することを目的とする。

本発明は、次の(1)～(12)に関する。

(1) 本発明は、主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して造粒物を得て、この造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤に関する。

ここに、本明細書で用いる用語「主薬」は、一般に、錠剤中の、処方期待をする薬効を表す薬物(basis)を言い、有効成分(active component, effective ingredient)、活物質(active substance)又は活性成分(active ingredient)と同じ意味である。

製剤学的に言えば、錠剤が粉粒体を圧縮成形して製造されたものである場合には、主薬のみで構成された粉体(powder)又は粒体(granule)、又は、主薬を主を含む粉体(powder)又は粒体(granule)を意味する。

主薬の配合量は、その物理的、化学的、薬理学的な性状にもよるが、錠剤全体の50容量/容量% (v/v%) 以下とするのが好ましく、更に好ましくは、錠剤全体の20容量/容量% (v/v%) 以下である。

また、「主薬」が、特有の味や臭いを有する場合や、錠剤中に含まれる他の成分と相互作用する場合や、主薬を目的とする組織部位まで保護して搬送することが望ましい場合や、放出速度を調整する必要がある場合や、酸素や水分や光等の環境因子から保護する必要がある場合等にあつては、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule) の各々、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) が、これらの目的を達成するためのコーティング剤の剤皮で覆われていることが好ましい。

尚、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule) の各々、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) の各々を、コーティングする方法は、特に限定されることはなく、例えば、Panコーティング (pan-coating) や流動層コーティング法 (英語ではfluid-bed coating method, 又はair-suspension coatingとも称される) 等の種々の方法を用いることができる。

また、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule)、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) は、固体分散体を粉砕して得られる粉体又は粒体であってもよい。

更にまた、その放出速度を調整する必要がある場合にあつては、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule)、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) は、主薬を高分子の網状構造中に均一又は不均一に溶解又は分散した、マトリックス型製剤を粉砕して得られる粉体又は粒体であってもよい。

尚、本明細書において、単に、「粉体 (powder)」という用語を用いた場合は、粒子の直径 (粒子径、粒径) が  $0.1\ \mu\text{m}$  以上  $100\ \mu\text{m}$  以下の粒子の集合体を意味し、単に、粒体 (granule) という用語を用いた場合は、粒子の直径 (粒子径、粒径) が  $100\ \mu\text{m}$  以上の粒子の集合体を意味し、単に、「造粒物」という用語も用いた場合には、1個の粒子が、複数の粒子の集合物でできたものの集合体を

意味する。

また、「水に濡れやすい糖類」は、糖類中で、水に対する濡れ性に優れ、且つ、ある一定量の水に、糖類の一定量を溶かした時に、粘度の上昇の少ないものを意味する。

より特定的には、「水に濡れやすい糖類」は、第13改正日本薬局方の一般試験法で規定される粘度測定法に従って、ウペローデ型粘度計にて測定した場合、濃度が、 $1.0\text{ g}/100\text{ ml}$ の試料溶液の動粘度が、 $0.92$ センチストーク (cSt) 以下、または、 $25^{\circ}\text{C}$ の水に対する溶解度が、 $18$ 重量%以下のいずれかの条件を満たす糖類を意味する。

ここに、粉体層の濡れやすさは、ウォッシュバーンの崩壊モデルに従うことが知られており、下記の実験式で示される。

$$T = 2\eta L / r \nu \cos \theta$$

$T$  : ある量の水が粉体層に浸み込むのに要する時間

$\eta$  : 浸み込む液の粘度

$L$  : 見掛けの毛細管の長さ

$r$  : 見掛けの毛細管の半径

$\nu$  : 浸み込む液の表面張力

$\theta$  : 接触角

ここで、粉体層が錠剤の場合を考えると、錠剤の密度から、見掛けの毛細管の長さ $L$ と、見掛けの毛細管の半径 $r$ とが決定される。そして、錠剤の場合は、容積が一定であるので、上記実験式中の $L/r$ は、錠剤の空隙率と読み替えることができる。

また、接触角 $\theta$ は、糖類が、基本的には親水性であることを考慮すると、ある量の水が粉体層（錠剤）に浸み込むのに要する時間 $T$ を左右する支配的なファクター（支配因子）にはならないので、粉体層の濡れ易さのファクターから除外できる。

すると、粉体層（錠剤）に水が浸み込むのに要する時間 $T$ を左右する支配的なファクター（支配因子）は、浸み込む液の粘度 $\eta$ と、浸み込む液の表面張力 $\nu$ と



なる。

そこで、錠剤の口腔内での濡れ性を考えると、錠剤に浸み込む液は、唾液であり、唾液を水として考えると、水の表面張力は、 $0.85$ センチストーク (cSt) (平方ミリメートル/秒 ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )) である。また、水に糖類を溶解しても、糖類を溶かした溶液の表面張力は、水の表面張力に対して、あまり変化しないと考えることができる。

このように考えると、粉体層 (錠剤) に浸み込むのに要する時間  $T$  を左右する支配的なファクター (支配因子) は、浸み込む液の粘度  $\eta$  ということができる。

従って、ある量の水が粉体層 (錠剤) に浸み込むのに要する時間  $T$  を短くするには、水に糖類を溶解させた際に、糖類を溶かした溶液の粘度が低いものを用いるのが好ましいことになる。

そこで、水  $50\text{ ml}$  に対し、各種の糖類を  $0.5\text{ g}$  を溶解し、各種の糖類の中、溶液の粘度が低い糖類を調べた。

その結果、トレハロース (動粘度:  $0.891\text{ cSt}$ )、マンニトール (動粘度:  $0.896\text{ cSt}$ )、マルトース (動粘度:  $0.896\text{ cSt}$ )、ソルビトール (動粘度:  $0.897\text{ cSt}$ )、ラクトース (動粘度:  $0.897\text{ cSt}$ )、マルチトール (動粘度:  $0.904\text{ cSt}$ )、キシリトール (動粘度:  $0.904\text{ cSt}$ )、シュクロース (動粘度:  $0.912\text{ cSt}$ )、エリスリトール (動粘度:  $0.912\text{ cSt}$ ) 及びブドウ糖 (動粘度:  $0.895\text{ cSt}$ ) の粉末を、スプレー手段より結合剤水溶液を噴霧しながら流動層造粒法によって造粒物を製造し、常法に従って、これらの造粒物を圧縮成形して錠剤を製造した所、これらの糖類を使用した錠剤は、いずれも、口腔内の唾液により速やかに崩壊することが実験により明らかになった。

また、実験により、造粒物を製造する際に、結合剤水溶液中に、これらの糖類を適当量溶解したものや、これらの糖類の他に界面活性剤を溶解したものを用いた造粒物を圧縮成形して製造した錠剤は、造粒物を製造する際に、通常の結合剤水溶液を用いた造粒物を圧縮成形して製造した錠剤に比べ、口腔内の唾液により速やかに崩壊することが明らかになった。

また、25℃の水に対する溶解度が、18重量%以下の条件を満たす糖類としては、例えば、マンニトールを挙げることができる。

マンニトールは、水100ml (25℃) に対して、18.19gが溶け、この溶解度は、約18重量/容量% (w/v%) であり、溶解度が最も低い部類である。

また、崩壊剤は、錠剤の内部に侵入した唾液等の水分によって膨潤して、錠剤を粒子レベルまで崩壊し分散することを助けることを目的として用いられている。

このような崩壊剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはない。

そのような崩壊剤としては、例えば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カンテン末、ゼラチン、セラック、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、コーンスターチやバレイショデンプン等のデンプン類、ソジウムスターチグリコレート (sodium starch glycolate)、トウガント、メチルセルロース (MC)、 $\alpha$ 化澱粉 (HPS)、ベントナイト、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸カルシウム、ポリビニルポリブラスドン (PVPP) 等を挙げることができる。

尚、錠剤の速崩性という機能に着目した場合は、これらの崩壊剤の中では、例えば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウムが、好ましい。

また、結合剤としては、種々の結合剤を用いることができるが、錠剤の口腔内での速やかな崩壊を達成することを考慮した場合は、水溶性高分子を用いることが好ましい。そのような結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分ケン化ポリビニルアルコール、メチルセルロース (HPMC)、プルラン、ポリビニルアルコール (PVA)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 等を挙げることができる。

尚、水に濡れやすい糖類の粒径及び崩壊剤の粒径の各々は、成形性や口腔内における錠剤の崩壊性を考慮した場合は、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

また、この錠剤は、少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して得た造粒物は、そのまま他の成分を加えることなく、圧縮成型して、錠剤にしても良く、また、圧縮成型する前に、造粒物に、滑沢剤、矯味剤、発泡剤、賦形剤、崩壊助剤、芳香剤、溶解補助剤、着色剤、流動化剤その他の添加剤成分を適宜添加した後、圧縮成型して、錠剤にしても良い。

このような添加剤成分の添加量は、錠剤の期待する崩壊時間によっても異なり、特に限定されることはないが、滑沢剤を添加する場合にあっては、滑沢剤の添加量は、好ましくは、製造する錠剤の1錠剤の重量に対し、 $0.01$ 重量%以上 $10$ 重量%以下、より好ましくは、 $0.1$ 重量%以上 $5$ 重量%以下であり、特に好ましくは、 $0.5$ 重量%以上 $3$ 重量%以下である。

このように制限するのは、滑沢剤の添加量を上記範囲を超えるように添加した場合には、本発明に係る錠剤の本来の機能である、速崩性という機能が損なわれ、崩壊時間が遅くなる。

一方、滑沢剤の添加量を上記範囲を未満で添加した場合には、造粒物を圧縮成型する際に、打錠機の杵や臼に成形材料が付着し、杵や臼にギシツキを生じたり、また、杵や臼に成形材料が付着することで、製造される錠剤に、スティッキング (sticking) やキャッピング (capping) やラミネーティング (laminating) やバインディング (binding) といったような打錠障害が発生し易くなり、生産効率が低下するからである。

滑沢剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸塩 (Al、K、Na、Ca、Mg)、ステアリルアルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニ

ウム、硬化油、サラシミツロウ、酸化チタン、タルク、トウモロコシデンプン、微結晶セルロース、マクロゴール4000、マクロゴール6000、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル硫酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ワックス等を挙げることができる。

尚、上記した添加成分中、滑沢剤を除いた他の添加成分は、主薬の物理的・化学的性質、錠剤の目的、錠剤の大きさ等によって異なっており、一概に限定することは困難であるが、そのような他の成分の添加量は、必要最小限に止めるのが好ましい。これは、造粒物に対して、そのような他の成分を多量に添加した場合には、造粒物の機能が損なわれ、他の成分の機能が支配的になり好ましくないからである。

尚、矯味剤としては、特に限定されることはなく、種々の甘味剤や種々の香味剤を用いることができる。甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン（グリチルリチン酸）、グリチルリチン酸三ナトリウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、アマチャ末、カンゾウ（末、エキス）、シロップ、白糖、ハチミツ、D-マンニトール等を挙げることができる。また、香味剤としては、例えば、各種加香剤、各種甘味剤の他、カカオ脂、クエン酸、グルタミン酸ナトリウム、酒石酸、ショウキョウ等を挙げることができる。

発泡剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような発泡剤としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等を挙げることができる。

賦形剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような賦形剤としては、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等を挙げることができる。

崩壊助剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような崩壊助剤としては、例えば、可溶化剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤等を挙げることができる。

また、可溶化剤としては、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ポリ

オキシル、炭酸プロピレン、ポリオキシエチレンラウルリエーテル、ポリソルベート 80、ミリスチン酸イソプロピル、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

乳化剤としては、例えば、アラビアゴム、コレステロール、カルメロースナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル 40、セスキオレイン酸ソルビタン、メチルセルロース (HPMC)、ビーガム、ベントナイト、ポリソルベート 80、モノステアリン酸アルミニウム、薬用石ケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール、レシチン等を挙げることができる。

懸濁化剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース (MC)、カルメロースナトリウム、トラガント、ベントナイト、ポリソルベート 80、ポリビニルピロリドン、モノステアリン酸アルミニウム等を挙げることができる。

分散剤としては、例えば、グリセリン、カルメロースナトリウム、白糖液、ポリソルベート 80、D-マンニトール、モノステアリン酸アルミニウム等を挙げることができる。

芳香剤としては、例えば、レモン油、オレンジ油、レモンやオレンジやパイン等の果汁エキス、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、サフラン、スベアミント水、ハッカ水、バニラ、ペパーミント油、ベルガモット油、ローズ油、ユーカリ油、芳香水剤を挙げることができる。

また、溶解補助剤としては、例えば、エチレンジアミン、安息香酸ナトリウム、メグルミン、グリセリン等を挙げることができる。

また、着色剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような着色剤としては、例えば、厚生省令規定のタール系色素 (エリスロシン (赤色 3 号)、ローズベンガル (赤色 105 号)、タートラジン (黄色 4 号)、ファストグリーン FCF (緑色 3 号)、インジゴカルミン (青色 2 号) 等)、二酸化鉄 (黄色着色剤)、酸化鉄 (赤色着色剤)、カラメル、 $\beta$ -カロチン、ベンガラ ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ )、リボフラビン、薬用炭等を挙げることができる。

尚、本発明に係る錠剤の機能である速崩性という機能を最大限発揮させるため

には、主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して得た造粒物を圧縮成形する前に、造粒物に、滑沢剤を一切添加しないことが望ましい。

このように、造粒物に滑沢剤を一切添加することなく、しかも、打錠機の杵や臼に成形材料を付着させることなく、製造される錠剤に、スティッキング (sticking) 等の打錠障害を生じないように錠剤を製造するには、外部滑沢法を用いるのが好ましい (例えば、特開昭56-14098号公報、特開昭59-205970号公報、特開平3-9757号公報、特開平4-295366号公報、特開平5-318198号公報、特開平8-281492号公報、特開平8-19589号公報、特開平7-124231号公報を参照)。

この錠剤では、水に濡れやすい糖類と、崩壊剤とを含む混合粉体から造粒物を製造する際に、混合粉体の粒子を、互いに、結合剤で結合するのではなく、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合した点に特徴がある。

この錠剤では、水に濡れやすい糖類を用いているので、口腔内の唾液により速やかに崩壊する。

且つ、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合している。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

一方、錠剤を構成する粒子と粒子の間は、結合剤によって結合されているので、粒子間の結合が強いため、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じない。

また、この錠剤では、例えば、主薬が目的とする部位で溶けるように、主薬を含む顆粒に、機能性剤皮 (例えば、腸溶性剤皮等) を施したり、徐々に溶けるよう徐放性剤皮を施したり、主薬が結晶化しないように固体分散型顆粒にしたり、主薬をワックスマトリックス構造中に分散した顆粒にすること等により、口腔内速崩型の医薬品を実現できる。

(2) 本発明は、少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類、成型性に優れた糖類

及び崩壊剤とを含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して得られた造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤に関する。

この錠剤は、錠剤の成形の容易さを考慮して、請求項 1 に記載の錠剤の成形材料中に、更に、成型性に優れた糖類を添加している。

成型性に優れた糖類としては、例えば、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも 1 種を好ましく用いることができる。

尚、成型性や口腔内における錠剤の崩壊性を考慮した場合は、成型性に優れた糖類（粒径）の粒径は、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

この錠剤でも、水に濡れやすい糖類を用いているので、口腔内の唾液により速やかに崩壊する。

且つ、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類の微粒子を含む結合剤により結合している。したがって、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

更に、この錠剤では、造粒物中に、成型性に優れた糖類の粒子を含ませているので、圧縮成形時の成型性に優れている。これにより、この錠剤は、圧縮成形時に製造される錠剤に欠けが生じず、また、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じ難いといった優れた性状を有している。

また、この錠剤では、例えば、主薬が目的とする部位で溶けるように、主薬を含む顆粒に、機能性剤皮（例えば、腸溶性剤皮等）を施したり、徐々に溶けるよう徐放性剤皮を施したり、主薬が結晶化しないように固体分散型顆粒にしたり、主薬をワックスマトリックス構造中に分散した顆粒にすること等により、圧縮成形時に製造される錠剤に欠けが生じず、また、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じ難い、口腔内速崩型の医薬品を実現できる。

(3) 本発明は、請求項 2 に記載の錠剤の、造粒物中に含まれる、水に濡れやすい糖類と、成形性に優れた糖類との配合割合が、水に濡れやすい糖類が 60 容量%以上 90 容量%以下で、且つ、残部が、成形性に優れた糖類であることを特徴とする、錠剤に関する。

即ち、水に濡れやすい糖類と、成形性に優れた糖類との配合割合が、容量比で、水に濡れやすい糖類：成形性に優れた糖類が、6：4 から 9：1 の割合の範囲内にある。

このことを更に詳しく説明すると、錠剤中に含まれる各種成分の中から、水に濡れやすい糖類と、成形性に優れた糖類とを抽出し、水に濡れやすい糖類と成形性に優れた糖類との合計の容量を 100 容量%とした場合、水に濡れやすい糖類が、60 容量%以上 90 容量%以下であり、残りの容量%が、成形性に優れた糖類で占められることを意味する。

より好ましくは、水に濡れやすい糖類の粒子は、60 容量%以上 80 容量%以下であり、更に好ましくは、60 容量%以上 70 容量%以下である。

この錠剤では、水に濡れやすい糖類の粒子と、成形性に優れた糖類の粒子との配合比を、圧縮成型時の成形性に優れ、且つ、口腔内で速やかに崩壊する錠剤が製造できる割合にしているので、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を高い生産効率で製造することができる。

(4) 本発明は、請求項 2 又は請求項 3 に記載の錠剤で使用する、成形性に優れた糖類の好ましい材料を具体的に提案するもので、成形性に優れた糖類が、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも 1 種であることを特徴とする、錠剤に関する。

この錠剤では、成形性に優れた糖類として、安全性に優れ、成形性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているので、安全性に優れ、圧縮成形時の成形性に優れ、且つ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

(5) 本発明は、請求項 1～4 のいずれかに記載の錠剤で使用する、水に濡れやすい糖類の好ましい材料を具体的に提案するもので、水に濡れやすい糖類が、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチト



ール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも1種であることを特徴とする、錠剤に関する。

この錠剤では、水に濡れやすい糖類として、安全性に優れ、水に対する濡れ性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているため、安全性に優れ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

また、水に濡れやすい糖類は、水に溶解した場合、その水溶液の粘度が上がらないため、錠剤中に、唾液中の水が染み込み易い。この作用によっても、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、直ちに、崩壊する。

(6) 本発明は、請求項1～5のいずれかに記載の錠剤が、結合剤中に、更に、界面活性剤を含む、錠剤に関する。

界面活性剤としては、アニオン活性剤、カチオン活性剤、非イオン活性剤、両性活性剤であってもよく、また、これらに分類されない、プルロン (Pluron) 系やポロキサマー (Poloxamer) 系等の高分子活性剤のいずれでもよい。

より具体的には、アニオン活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム (Sodium lauryl sulfate) 等の硫酸化物 (sulfates (一般式  $R \cdot O \cdot SO_3^- \cdot M^+$ )) をその好ましい例として挙げることができる。

また、非イオン活性剤としては、例えば、ソルビタンエステル類 (sorbitan esters) やポリソルベート類 (polysorbates) を挙げることができる。そして、ポリソルベート類 (polysorbates) の中では、ポリソルベート80をその好ましい例として挙げることができる。

また、界面活性剤としては、親水性-親油性バランス (hydrophile-lipophile balance) (HLB) より特定すれば、HLBが、10以上40以下のものが好ましい。

この錠剤では、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含む結合剤により結合している。

したがって、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の、界面活性剤により唾液中の水の界面張力が低下するので、結合剤が水に濡れ易くなる。次いで、水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、結合剤中から唾

液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が無くなるので、直ちに、造粒物が崩壊する。

(7) 本発明は、請求項 1～6 のいずれかに記載の錠剤に使用する、結合剤が、水溶性高分子であることを特徴としている、錠剤に関する。

ここで、水溶性高分子としては、水に可溶であり、人体にとって、無害なものであれば、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。

この錠剤では、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水に濡れやすい糖類を含む水溶性高分子により結合されている。この錠剤は、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水溶性高分子により結合されているので、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。

且つ、この錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。この結果、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、単に、造粒物を構成する粒子間が水溶性高分子により結合されているものに比べ、速やかに、崩壊する。

(8) 本発明は、少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程と、流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法に関する。

この錠剤の製造方法では、通常、錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒

方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たな特殊な装置を用いる必要がない。

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤として結合剤のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

(9) 本発明は、少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子、成形性に優れた糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程と、流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法に関する。

この錠剤の製造方法でも、通常の錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たな特殊な装置を用いる必要がない。

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤として水溶性高分子のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

更に、この錠剤の製造方法では、造粒物中に、成形性に優れた糖類の粒子を含ませている。これにより、この錠剤の製造方法を用いれば、製造される錠剤に、スティッキング等の打錠障害が生じない。

(10) 本発明は、口腔内での崩壊性を一層速やかにした錠剤の製造方法を提案するもので、請求項8又は請求項9に記載の錠剤の製造方法で用いる、結合剤と、水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液中に、更に、界面活性剤を添加したことを特徴とする、錠剤の製造方法に関する。

この錠剤の製造方法では、結合剤中に、界面活性剤を添加している。これにより、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含む結合剤で結合

されているため、口腔内において、一層速やかに崩壊する。

(11) 本発明は、請求項8～10のいずれかに記載の錠剤の製造方法で用いる、結合剤が、水溶性高分子であることを特徴としている、錠剤の製造方法に関する。

この錠剤の製造方法では、結合剤として、水溶性高分子を用いているので、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。

且つ、この錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

(12) 本発明は、請求項11に記載の錠剤の製造方法で用いる、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液が、水100容量に対して、結合剤が1容量以上3容量未満に調整されており、且つ、水100容量に対して、水に濡れやすい糖類が、5容量以上6容量以下に調整されていることを特徴とする、錠剤の製造方法に関する。

この錠剤の製造方法では、造粒物を造粒する際に用いる水溶液中に含まれる結合剤と水に濡れやすい糖類との配合を、圧縮成形された錠剤が実用的な硬度を有し、且つ、口腔内で、速やかに崩壊する割合にしているので、保存、運搬中においては、欠けが生じ難く、口腔内で直ちに崩壊する口腔内速崩錠を製造することができる。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の一例を模式的に示す説明図である。

図 2 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

図 3 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

図 4 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）T a の口腔内での崩壊する様子を模式的に示す説明図であり、図 4（a）は、錠剤（口腔内速崩錠）を概略的に示す斜視図を、図 4（b）は、図 4（a）中、R 1 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 4（c）は、図 4（b）中、R 2 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 4（d）は、錠剤（口腔内速崩錠）が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

図 5 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の他の一例を模式的に示す説明図である。

図 6 は、本発明に係る口腔内速崩錠の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

図 7 は、本発明に係る口腔内速崩錠の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

図 8 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図 8（a）は、口腔内速崩錠を概略的に示す斜視図を、図 8（b）は、図 8（a）中、R 3 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 8（c）は、図 8（b）中、R 4 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 8（d）は、錠剤（口腔内速崩錠）が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

図 9 は、本発明に係る口腔内速崩錠で用いる造粒物の好ましい構成の他例を模式的に示す説明図である。

図 10 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の他の一例を概略的に示す工程図である。

図 1 1 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の他の一例を概略的に示す工程図である。

図 1 2 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図 1 2（a）は、錠剤（口腔内速崩錠）を概略的に示す斜視図を、図 1 2（b）は、図 1 2（a）中、R 5 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 1 2（c）は、図 1 2（b）中、R 6 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 1 2（d）は、錠剤（口腔内速崩錠）が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

図 1 3 は、本発明に係る錠剤を製造する際に用いた、外部滑沢式打錠機を概略的に示す全体構成図である。

図 1 4 は、図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機のロータリ型打錠機を概略的に示す平面図である。

図 1 5 は、図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機を構成する空気脈動波発生装置を概略的に説明する説明図である。

図 1 6 は、図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機を構成する吐出装置（定量フィーダ装置）の構成を概略的に示す断面図である。

図 1 7 は、図 1 6 に示す吐出装置（定量フィーダ装置）で用いられている弾性膜体を概略的に示す平面図である。

図 1 8 は、図 1 7 に示す弾性膜体の動作を説明する説明図である。

図 1 9 は、図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機を構成する滑沢剤塗布装置の構成を概略的に示す平面図である。

図 2 0 は、図 1 9 に示す滑沢剤塗布装置の上杵用塗布装置部を、回転テーブルの外周側から中心方向に見た状態を概略的に示す外観斜視図である。

図 2 1 は、図 1 9 中、I - I 線に従う概略的な断面図である。

図 2 2 は、図 1 9 中、II - II 線に従う概略的な断面図である。

発明を実施するための最良の形態

（発明の実施の形態 1）

図1は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の一例を模式的に示す説明図である。

この造粒物1aは、主薬（粒子）2・・・と、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・と、崩壊剤の粒子4・・・とを含む混合粉体（粒子）5aが、水溶性高分子7と、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・とを含む結合剤6・・・により結合されて形成されている。

より詳しく説明すると、結合剤6は、水溶性高分子7中に、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・が分散された構造になっている。

この水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・は、水に濡れやすい糖類8を添加した結合剤水溶液を乾燥した際に、この水溶液中に含まれていた水に濡れやすい糖類8が析出したものである。

主薬（粒子）2としては、有効成分を含む粒子や顆粒、薬効成分を含む顆粒が機能性剤皮によりコーティングされたものや、ワックスマトリックス構造中に有効成分を分散させたものや、固体分散型顆粒等が用いられる。

尚、用いる主薬（粒子）2の粒径は、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

主薬（粒子）2として、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物1aは、錠剤化が容易であり、この造粒物1aを圧縮成形した錠剤（図3に示す錠剤Ta）は、口腔内での崩壊性が優れている。

水に濡れやすい糖類（粒子）3としては、例えば、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも1種を好ましく用いることができる。

尚、用いる水に濡れやすい糖類（粒子）3の粒径も、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

水に濡れやすい糖類（粒子）3として、上記範囲内の粒径のものを使用した造

粒物 1 a は、錠剤化が容易であり、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物 1 a を圧縮成形した錠剤 T a は、口腔内での崩壊性が優れている。

崩壊剤（粒子）4 としては、例えば、例えば、アルギン酸ナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カンテン末、ゼラチン、セラック、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、コーンスターチやバレイショデンプン等のデンプン類、ソジウムスターチグリコレート（sodium starch glycolate）、トウガント、メチルセルロース（MC）、 $\alpha$ 化澱粉（HPS）、ベントナイト、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸カルシウム、ポリビニルポリプラストン（PVPP）等を用いる。

尚、用いる崩壊剤（粒子）4 の粒径も、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

崩壊剤（粒子）4 として、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物 1 a は、錠剤化が容易であり、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物 1 a を圧縮成形した錠剤 T a は、口腔内での崩壊性が優れている。

この造粒物 1 a では、特に、主薬 2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、崩壊剤の粒子 4 とを含む混合粉体（粒子）5 a を、水に濡れやすい糖類の微粒子（析出微粒子）8・・・を含む結合剤 6 により結合した点に特徴がある。

結合剤 6 に用いる水溶性高分子 7 は、通常の結合剤として用いられる水溶性高分子であれば、特に限定されることはない。そのような水溶性高分子としては、ポリビニルアルコール（PVA）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）等を挙げることができ、これらの 1 種又は 2 種以上を組み合わせ用いる。

また、結合剤 6 中に含ませる、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8 としては、例えば、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも 1 種を好ましく用いる。

図 2 及び図 3 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の一例を概略



的に示す工程図である。

まず、図2 (a) に示す工程において、混合機を用いて、主薬2と、水に濡れやすい糖類の粒子3と、崩壊剤の粒子4とを均一に混合した混合粉体(粒子) 5 aを製造する。

次に、図2 (b) に示すように、混合粉体(粒子) 5 aを造粒するために用いる結合剤水溶液を調整する。

混合粉体(粒子) 5 aを造粒するために用いる結合剤水溶液は、水溶性高分子と水に濡れやすい糖類とを水に溶解して調整する。

より詳しく説明すると、混合粉体(粒子) 5 aを造粒するために用いる結合剤水溶液は、用いる水100容量%に対し、水溶性高分子を1容量%以上3容量%未満に調整し、且つ、用いる水100容量%に対し、水に濡れやすい糖類を、5容量%以上6容量%以下に調整する。

水溶性高分子を3容量%以上の水溶液にすると、通常の錠剤で用いる結合剤水溶液の濃度が、水溶性高分子を3容量%以上5容量%であるため、造粒物1 aを構成する主薬(粒子) 2・・・、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、崩壊剤(粒子) 4・・・間の結合力が、通常の錠剤の結合力に近似し、口腔内での崩壊時間が、水溶性高分子を3容量%未満に調整した場合に比べ、遅くなる。

混合粉体5 aを造粒するために用いる結合剤水溶液は、水溶性高分子を1容量%未満にすると、造粒物1 aを構成する主薬(粒子) 2・・・、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、崩壊剤4・・・間の結合力が、混合粉体(粒子) 5 aを造粒するために用いる水溶液として、水溶性高分子を一切用いない場合(例えば、結合剤として水やエタノールのみを使用した場合)と同様、弱くなり、圧縮成形時の成形性が悪く、圧縮成形することにより得られる錠剤の硬度が、実用的な硬度以下になり、保存や運搬の際に、欠けを生じやすくなる。

次に、図2 (c) に示すように、図2 (a) で示す工程で得た混合粉体(粒子) 5 aを流動層造粒装置の造粒タンク11内に収容し、混合粉体(粒子) 5 aを常法に従って、加熱空気に混和して流動層にするとともに、流動層にされた混合粉体(粒子) 5 aに、図2 (b) で示す工程で調整した、水溶性高分子と水に濡れ

やすい糖類とを溶解した水溶液をスプレー手段 12 よりスプレー（噴霧）し、乾燥させて、目的とする粒径及び粒度分布を有する造粒物（図 1 に示す造粒物 1a の集合物）を製造する。

尚、図 2（c）中、11a は、加熱空気供給口を、11b は、造粒タンク 11 内に供給された加熱空気を造粒タンク 11 外へ排出する排出口を示している。

また、13 で示す部材は、多孔質のスクリーンを、14 は、結合剤溶液タンクを、15 は、結合剤溶液タンク 14 内に貯留されている結合剤水溶液をスプレー手段 12 に供給する結合剤水溶液供給装置を、16 は、集塵フィルターを、17 で示す部材装置は、集塵フィルター 16 に付着した粉体や造粒物や造粒途中物を集塵フィルター 16 から造粒タンク 11 内に落下させるために、集塵フィルターを振動させる集塵フィルター振動装置を、また、18 で示す部材装置は、スプレー手段 12 より結合剤水溶液をスプレー（噴霧）する際に用いる圧縮空気を供給したり、集塵フィルター振動装置を駆動する圧縮空気を供給するブロアー等の空気源を示している。

次に、図 3（a）に示す工程において、以上のようにして製造された造粒物 1a を、例えば、ロータリ型打錠機の上杵 21、臼 22、下杵 23 を用いて、圧縮成形して錠剤化し、口腔内速崩錠 Ta を製造する（図 3（b）を参照）。

尚、図 3（a）に示す工程の前工程において、連続打錠をスムーズに行う必要から、造粒物 1a・・・中に滑沢剤を添加して、これを圧縮成形して、錠剤（口腔内速崩錠）Ta を製造してもよい。

また、造粒物 1a・・・中には滑沢剤を添加せず、ロータリ型打錠機の上杵 21、臼 22 及び下杵 23 の各々の表面に滑沢剤を塗布し、表面に滑沢剤が塗布された、上杵 21、臼 22 及び下杵 23 を用いて、造粒物 1a・・・を圧縮成形して、錠剤（口腔内速崩錠）Ta を製造してもよい。

更に、混合粉体（粒子）5a を製造する工程において、必要により、クエン酸や酒石酸やリンゴ酸等の酸味料、重曹等の発泡剤、グリチルリチン二カリウムやアスパルテームやステビアやソーマチン等の人工甘味料、レモンやレモンライムやオレンジやメントール等の香料、食用黄色 5 号や食用赤色 2 号や食用青色 2 号

等の着色剤等を、1種又は2種以上、適宜、添加してもよい。

尚、図3(a)中、24で示す部材装置は、ロータリ型打錠機の回転テーブルの一部を示している。

図4は、この錠剤(口腔内速崩錠)Taの口腔内での崩壊する様子を模式的に示す説明図であり、図4(a)は、錠剤(口腔内速崩錠)Taを概略的に示す斜視図を、図4(b)は、図4(a)中、R1で囲む領域を拡大して示す模式図を、図4(c)は、図4(b)中、R2で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図4(d)は、錠剤(口腔内速崩錠)Taが、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

この錠剤(口腔内速崩錠)Taでは、図4(b)及び図4(c)に示すように、錠剤Ta中に含まれる造粒物1a・・・の粒子2・・・、3・・・、4・・・間の結合が、水溶性高分子7と水に濡れやすい糖類の粒子(析出微粒子)8・・・とを含む結合剤6により達成されている。

従って、この錠剤Taは、水と接触していない場合には、水溶性高分子7により粒子2・・・、3・・・、4・・・同士が結合されているため、通常の錠剤と同様、造粒物1aの各々が壊れ難くなっている。これにより、この錠剤Taは、保存や運搬の際には、錠剤Taに欠けが生じ難くなっている。

一方、図4(d)に示すように、この錠剤Taを口腔内に入れると、崩壊剤4が唾液中の水により膨潤し、造粒物1aを構成する粒子レベルに崩壊する。

崩壊剤4により、造粒物1aを構成する粒子レベルに崩壊することは、従来の口腔内速崩錠と同様であるが、この錠剤Taでは、新たに、結合剤6中に、水に濡れやすい糖類の粒子(析出微粒子)8・・・が分散している。これにより、この錠剤Taでは、結合剤6が、水溶性高分子7のみでできている場合(即ち、結合剤6中に、水に濡れやすい糖類の粒子(析出微粒子)8・・・が無い場合)に比べ、口腔内の唾液中の水に濡れやすくなっている。これにより、水に濡れやすい糖類の粒子(析出微粒子)8・・・が、口腔内の唾液中の水に濡れ、唾液中に分散したり溶けだして、水溶性高分子7の物理的な強度が弱くなったり、水溶性高分子7の表面積が拡大することで、水溶性高分子7が、速やかに、口腔内の唾

液中の水に濡れ、唾液中に分散したり溶けだす。

また、この錠剤T aでは、造粒物1 aを構成する粒子として、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・を用い、且つ、結合剤6中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・を分散している。

これにより、この錠剤T aでは、造粒物1 a・・・の各々の中に含まれる、水に濡れやすい糖類（粒子）も、唾液中に溶解又は分散するため、この作用によっても、この錠剤（口腔内速崩錠）T aは、口腔内に入れると、錠剤が、直ちに、崩壊する。

更に、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・は、唾液中に溶解しても、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が溶解した唾液の粘度 $\eta$ を、水の粘度 $\eta_w$ に比べ高くしない。これにより、錠剤T a中の、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が唾液中に溶解しても、唾液の粘度が高くないため、錠剤T aの内部へ、唾液が速やかに浸み込む。このような作用によっても、この錠剤T aは、口腔内に入れると直ちに崩壊する。

#### （発明の実施の形態2）

図5は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の他の一例を模式的に示す説明図である。

この造粒物1 bは、造粒物1 b中に、成形性に優れた糖類の粒子9・・・を含んでいる点を除けば、発明の実施の形態1で説明した造粒物1 aと同様の構成であるので、以下の説明では、相当する粒子については、相当する参照符合を付して、説明する。

この造粒物1 bは、主薬2（粒子）・・・と、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・と、崩壊剤の粒子4・・・と、成形性に優れた糖類の粒子9・・・を含む混合粒子5 bが、水溶性高分子7と、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・とを含む結合剤6・・・により結合されて形成されている。

結合剤6は、水溶性高分子7中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）

８・・・が分散された構造になっている。

主薬（粒子）２としては、有効成分を含む顆粒や、薬効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされたものや、ワックスマトリックス構造中に有効成分を分散させたものや、固体分散型顆粒等が用いられる。

成形性に優れた糖類の粒子９としては、例えば、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも１種を好ましく用いることができる。

尚、この発明で用いる、成形性に優れた糖類（粒径）９の粒径は、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

成形性に優れた糖類（粒径）９として、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物１ｂは、錠剤化が容易であり、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物１ｂを圧縮成形した錠剤（図７に示す錠剤Ｔｂ）は、口腔内での崩壊性が優れている。

水に濡れやすい糖類３の材料は、造粒物１ａで使用する、水に濡れやすい糖類３と同様であるので、ここでの説明は省略する。

水に濡れやすい糖類の粒子３と、成形性に優れた糖類の粒子９との配合割合は、水に濡れやすい糖類の粒子３と成形性に優れた糖類の粒子９との合計を１００容量％とした場合、水に濡れやすい糖類の粒子が、６０容量％以上９０容量％以下、より好ましくは、６０容量％以上８０容量％以下、更に好ましくは、６０容量％以上７０容量％以下、の範囲に調整されることが好ましい。

成形性に優れた糖類の粒子９が、４０容量％を超える場合には、圧縮成形時の打錠障害（例えば、スティッキングやラミネーティングやキャッピング等）は減るものの、口腔内での崩壊性が、４０容量％以下の場合に比べ、やや遅くなる。

また、成形性に優れた糖類の粒子９が、１０容量％未満の場合には、口腔内での崩壊性が、１０容量％以上の場合と比べ、遜色は無いものの、圧縮成形時の成形性が、１０容量％以上の場合に比べ、やや悪くなる。

崩壊剤（粒子）４の材料は、造粒物１ａで使用する、崩壊剤（粒子）４と同様

であるので、ここでの説明は省略する。

この造粒物 1 b では、特に、主薬 2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 と、崩壊剤（粒子）4 とを含む混合粉体（粒子）5 b を、水溶性高分子 7 と、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・とを含む結合剤 6 により結合した点に特徴がある。

結合剤 6 に用いる水溶性高分子 7 の材料は、造粒物 1 a で使用する、水溶性高分子 7 と同様であるので、ここでの説明は省略する。

また、結合剤 6 中に含ませる、水に濡れやすい糖類の粒子 8 の材料も、造粒物 1 a で使用する、水に濡れやすい糖類の粒子 8 と同様であるので、ここでの説明は省略する。

図 6 及び図 7 は、本発明に係る口腔内速崩錠の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

まず、図 6（a）に示す工程において、混合機を用いて、主薬（粒子）2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、崩壊剤の粒子 4 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 とを均一に混合した混合粉体（粒子）5 b を製造する。

この時、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 との配合割合は、水濡れやすい糖類の粒子が 60 容量%以上 90 容量%以下の範囲になるように調整する。

次に、図 6（b）に示すように、混合粉体（粒子）5 b を造粒するために用いる結合剤水溶液を調整する。

混合粉体（粒子）5 b を造粒するために用いる結合剤水溶液は、発明の実施の形態 1 で使用した結合剤水溶液と同様であるので、ここでの説明は省略する。

次に、図 6（c）に示すように、図 6（a）で示す工程で得た混合粉体（粒子）5 b を流動層造粒装置の造粒タンク 11 内に収容し、混合粉体（粒子）5 b を常法に従って、加熱空気に混和して流動層にするとともに、流動層にされた混合粉体（粒子）5 b に、図 6（b）で示す工程で調整した、水溶性高分子と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレー手段 12 よりスプレー（噴霧）し、乾燥させて、目的とする粒径及び粒度分布を有する造粒物（図 5 に示す造粒物 1 b

の集合物)を製造する。

次に、図7(a)に示す工程において、以上のようにして製造された造粒物1bを圧縮成形して錠剤化し、錠剤(口腔内速崩錠)Tbを製造する(図7(b)を参照)。

尚、図7(a)に示す工程の前工程において、連続打錠をスムーズに行う必要から、造粒物1b・・・に滑沢剤を添加して、これを圧縮成形して錠剤化し、口腔内速崩錠Tbを製造してもよい。

また、造粒物1b・・・中には滑沢剤を添加せず、ロータリ型打錠機の上杵21、臼22及び下杵23の各々の表面に滑沢剤を塗布し、表面に滑沢剤が塗布された、上杵21、臼22及び下杵23を用いて、造粒物1b・・・を圧縮成形して、錠剤(口腔内速崩錠)Tbを製造してもよい。

更に、混合粉体(粒子)5bを製造する工程において、必要により、クエン酸や酒石酸やリンゴ酸等の酸味料、重曹等の発泡剤、グリチルリチン二カリウムやアスパルテームやステビアやソーマチン等の人工甘味料、レモンやレモンライムやオレンジやメントール等の香料、食用黄色5号や食用赤色2号や食用青色2号等の着色剤等を、1種又は2種以上、適宜、添加してもよい。

図8は、この錠剤(口腔内速崩錠)Tbの口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図8(a)は、口腔内速崩錠Tbを概略的に示す斜視図を、図8(b)は、図8(a)中、R3で囲む領域を拡大して示す模式図を、図8(c)は、図8(b)中、R4で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図8(d)は、錠剤(口腔内速崩錠)Tbが、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

この錠剤(口腔内速崩錠)Tbは、錠剤Tb中に含まれる造粒物1bの粒子2・・・、3・・・、4・・・、9・・・間の結合が、水溶性高分子7により達成されている。

従って、この錠剤Tbは、水と接触していない場合には、水溶性高分子7により粒子2・・・、3・・・、4・・・、9・・・同士が結合されているため、通常の錠剤と同様、造粒物1bの各々が壊れ難くなっている。これにより、この錠

剤 T b は、保存や運搬の際には、欠けが生じ難くなっている。

更に、造粒物 1 b 中に、成形性に優れた糖類の粒子 9・・・を含ませているので、造粒物 1 b を圧縮成形して錠剤化する工程において、製造される錠剤 T b に、スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等の打錠障害が生じ難い。

一方、図 8 (d) に示すように、この錠剤 T b を口腔内に入れると、この錠剤 T b でも、錠剤 T a と同様、結合剤 6 中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が分散されているので、錠剤 T a と同様の作用により、この錠剤（口腔内速崩錠）T b は、口腔内に入れると、直ちに崩壊する。

更に、水に濡れやすい糖類の粒子 3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・は、唾液中に溶解しても、水に濡れやすい糖類の粒子 3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が溶解した唾液の粘度  $\eta$  を、水の粘度  $\eta_w$  に比べ高くしない。これにより、錠剤 T a 中の水に濡れやすい糖類の粒子 3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が唾液中に溶解しても、唾液の粘度が高くないため、錠剤 T b の内部へ、唾液が速やかに浸み込む。このような作用によっても、この錠剤 T b は、口腔内に入れると直ちに崩壊する。

### （発明の実施の形態 3）

図 9 は、本発明に係る口腔内速崩錠で用いる造粒物の好ましい構成の他例を模式的に示す説明図である。

この造粒物 1 c の構成は、以下の構成を除けば、図 5 に示す造粒物 1 b と同様であるので、以下の説明では相当する粒子については、相当する参照符号を付して、その説明を省略する。

この造粒物 1 c は、特に、主薬（粒子）2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、崩壊剤の粒子 4 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 とを含む混合粉体（粒子）5 b を結合する結合剤 6 c の構成が異なっている。

即ち、この造粒物 1 c では、混合粉体（粒子）5 b を構成する粒子 2・・・、3・・・、4・・・、9・・・を、水溶性高分子 7 中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・と界面活性剤 10・・・とが分散された結合剤 6 c



を用いて結合している。

界面活性剤 10 としては、アニオン活性剤、カチオン活性剤、非イオン活性剤、両性活性剤であってもよく、また、これらに分類されない、プルロン (Pluron) 系やボロクサマー (Poloxamer) 系等の高分子活性剤のいずれでもよい。

より具体的には、アニオン活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム (Sodium lauryl sulfate) 等の硫酸化物 (sulfates (一般式  $R \cdot O \cdot SO_3^- \cdot M^+$ )) をその好ましい例として挙げることができる。

また、非イオン活性剤としては、例えば、ソルビタンエステル類 (sorbitan esters) やポリソルベート類 (polysorbates) を挙げることができる。そして、ポリソルベート類 (polysorbates) の中では、ポリソルベート 80 をその好ましい例として挙げることができる。

また、界面活性剤としては、親水性-親油性バランス (hydrophile-lipophile balance) (HLB) より特定すれば、HLB が、10 以上 40 以下のものが好ましい。そのような界面活性剤としては、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオリエート (Polyoxyethylene(20)sorbitan monooleate) (HLB = 15.0)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテート (Polyoxy-ethylene(20)sorbitan monopalmitate) (HLB = 15.6)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート (Polyoxyethylene(20)sorbitan monolaurate) (HLB = 16.7)、ポリオキシエチレン (30) ステアレート (Polyoxyethylene(30)sorbitan stearate) (HLB = 16.0)、ポリオキシエチレン (40) ステアレート (Polyoxyethylene(40) stearate) (HLB = 16.9)、ポリオキシエチレン (100) ステアレート (Polyoxyethylene(100) stearate) (HLB = 18.8)、トリエタノールアミンオリエート (triethanol-amine oleate) (HLB = 12.0)、ソジウムオリエート (Sodium oleate) (HLB = 18.0) 及びラウリル硫酸ナトリウム (Sodium lauryl sulfate) (HLB = 40) 等を挙げることができる。

界面活性剤 10 の、水溶性高分子への配合割合は、結合剤 6 c の強度と、唾液 (即ち、水) に対する結合剤 6 c の濡れ性を考慮して、実験により規定される。

図10及び図11は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の他の一例を概略的に示す工程図である。

この製造方法は、図6及び図7に示す錠剤（口腔内速崩錠）Tbの製造工程とは、以下の点を除けば、同様である。

即ち、この製造方法では、まず、図10(a)に示す工程で、主薬（粒子）2・・・、水に濡れやすい糖類（粒子）3・・・、崩壊剤（粒子）4・・・、及び、成形性に優れた糖類の粒子9・・・を均一に混合し、混合粉体5bを得る。

次に、図10(b)に示す工程で、混合粉体を造粒するために用いる水溶液として、水溶性高分子及び水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を適量溶解したものを準備する。

次に、図10(c)に示す工程において、混合粉体（粒子）5bを造粒する際に、スプレー手段12より、図10(b)に示す工程で調整した、水溶性高分子、水に濡れやすい糖類及び界面活性剤を溶解した水溶液をスプレー（噴霧）する。

次に、図11(a)に示す工程において、図10(c)に示す工程において造粒した造粒物1c・・・を圧縮成形して錠剤化し、錠剤（口腔内速崩錠）Tcを製造する（図11(b)を参照）。

図12は、この錠剤（口腔内速崩錠）Tcの口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図12(a)は、錠剤（口腔内速崩錠）Tcを概略的に示す斜視図を、図12(b)は、図12(a)中、R5で囲む領域を拡大して示す模式図を、図12(c)は、図12(b)中、R6で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図12(d)は、錠剤（口腔内速崩錠）Tcが、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

この錠剤（口腔内速崩錠）Tcも、錠剤Taや錠剤Tbと同様、図12(b)及び図12(c)に示すように、錠剤Tc中に含まれる造粒物1c・・・の各々を構成する粒子2・・・、3・・・、4・・・、9・・・間の結合が、水溶性高分子7により達成されている。

従って、この錠剤Tcは、水と接触していない場合には、水溶性高分子7により粒子2・・・、3・・・、4・・・、9・・・同士が結合されているため、通

常の錠剤と同様、造粒物 1 c . . . の各々が壊れ難くなっている。これにより、この錠剤 T c は、保存や運搬の際に、欠けが生じ難くなっている。

更に、造粒物 1 c 中に、成形性に優れた糖類の粒子 9 . . . を含ませているので、造粒物 1 c を圧縮成形して錠剤化する工程において、製造される錠剤 T c に、スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等の打錠障害が生じ難い。

一方、図 1 2 (d) に示すように、この錠剤 T c を口腔内に入れると、この錠剤 T c でも、錠剤 T a や錠剤 T b と同様、結合剤 6 中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子） 8 . . . が分散されているので、錠剤 T a , T b と同様の作用により、この錠剤（口腔内速崩錠） T c は、口腔内に入れると、直ちに、崩壊する。

また、水に濡れやすい糖類の粒子 3 . . . 、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子） 8 . . . は、唾液中に溶解しても、水に濡れやすい糖類の粒子 3 . . . 、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子） 8 . . . が溶解した唾液の粘度  $\eta$  を、水の粘度  $\eta_w$  に比べ高くしない。これにより、錠剤 T c 中の、水に濡れやすい糖類の粒子 3 . . . 、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子） 8 . . . が唾液中に溶解しても、唾液の粘度が高くないため、錠剤 T c の内部へ、唾液が速やかに浸み込む。このような作用によっても、この錠剤 T c は、口腔内に入れると直ちに崩壊する。

更に、この錠剤 T c では、造粒物 1 c を構成する粒子 2 . . . 、 3 . . . 、 4 . . . 、 9 . . . 間を、水に濡れやすい糖類 8 . . . の他に、界面活性剤 1 0 . . . を含む結合剤 6 c により結合している。

したがって、この錠剤 T c は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤 6 c 中の、界面活性剤 1 0 . . . により唾液中の水の界面張力が低下するので、結合剤 6 c が水に濡れ易くなる。次いで、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子） 8 . . . が、直ちに、水に濡れ、結合剤 6 c 中から唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤 6 c の粒子 2 . . . 、 3 . . . 、 4 . . . 、 9 . . . を結合させる力が無くなるので、直ちに、造粒物 1 c が崩壊する。

尚、ここでは、造粒物 1 c として、主薬（粒子） 2 と、水に濡れやすい糖類の

粒子3と、崩壊剤の粒子4と、成形性に優れた糖類の粒子9とを含む混合粉体5bを、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・と、界面活性剤10・・・とを含む結合剤6cで結合したものについて説明したが、主薬（粒子）2と、水に濡れやすい糖類の粒子3と、崩壊剤の粒子4とを含む混合粉体5aを、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・と、界面活性剤10・・・とを含む結合剤6cで結合したものを圧縮成形して錠剤（口腔内速崩錠）としてもよい。

次に、具体的な実験データに基づいて、本発明について説明する。

以下の実験例では、説明を容易とするために、本発明に係るプラセボ錠を製造した例について説明する。

（内部滑沢法により錠剤を製造した例）

まず、マンニトール粉末（局方品）、及び、ラクトース粉末（局方品）を準備し、これらを所定の目の粗さのメッシュを用い、振り分けし、所望の粒径及び粒度分布を有する粒状物にした。

次に、所望の粒径及び粒度分布のマンニトール粉末と、所望の粒径及び粒度分布のラクトース粉末とを、マンニトール粉末とラクトース粉末とが容量比で、マンニトール粉末：ラクトース粉末＝7：3になるように配合し、これに、崩壊剤を適量（この例では、ポリビニルポリブラスドン（PVPP）を、全容量の5容量%となるように用いた）添加し、これらを混合機を用いて均一になるように混合し混合粉体（粒子）を作製した。

また、造粒物を造粒する際に用いる結合剤水溶液として、結合剤として、ポリビニルアルコール（PVA）が1容量%、マンニトールが5容量%になるように調整した水溶液を準備した。

次に、マンニトール粉末、ラクトース粉末及び崩壊剤を均一に混合した混合粉体（粒子）を流動層造粒装置の造粒タンク内に収容し、この混合粉体（粒子）を加熱空気と混和して流動層にし、これに、結合剤として、上記により調整した、ポリビニルアルコール（PVA）が1容量%、マンニトールが5容量%になるように調整した結合剤水溶液を造粒タンク内に設けられたスプレー手段よりスプレー（噴霧）し、乾燥させて、平均粒径が、250μmの造粒物を作製した。

次に、この造粒物に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%配合し、ロータリ型打錠機（畑鉄工所社製）を用い、直径が7 mmの上杵及び直径7 mmの下杵を用い、打錠圧を133 kg/杵で、1錠の重量が100 mgで、直径が7 mm、厚さが2.5 mmの錠剤（口腔内速崩錠）を打錠した。

この錠剤の硬度は、平均3.9 kgであった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

また、この錠剤の水に対する崩壊時間は、15秒であった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

また、連続打錠して、製造される錠剤に生じる打錠障害（スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等）を観察したが、打錠障害は、観察されなかった。

（外部滑沢法により錠剤を製造した例）

まず、マンニトール粉末（局方品）、及びラクトース粉末（局方品）を準備し、これらを所定の目の粗さのメッシュを用い、振り分けし、所望の粒径及び粒度分布を有する粒状物にした。

次に、所望の粒径及び粒度分布のマンニトール粉末と、所望の粒径及び粒度分布のラクトース粉末とを、マンニトール粉末とラクトース粉末とが容量比で、マンニトール粉末：ラクトース粉末=7：3になるように配合し、これに、崩壊剤を適量（この例では、ポリビニルポリブラスドン（PVP）を、全容量の5容量%となるように用いた）添加し、これらを混合機を用いて均一になるように混合し混合粉体（粒子）を作製した。

また、造粒物を造粒する際に用いる結合剤水溶液として、結合剤として、ポリビニルアルコール（PVA）が1容量%、マンニトールが5容量%になるように調整した水溶液を準備した。

次に、この造粒物には、滑沢剤を一切添加することなく、図13～図22に示す、外部滑沢式打錠機51を用いて、造粒物を打錠した。

この造粒物に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%配合し、ロータリ型打錠機（畑鉄工所社製）を用い、直径が7 mmの上杵及び直径7 mmの下杵を用い、打錠圧を133 kg/杵で、1錠の重量が100 mgで、直

径が7 mm、厚さが2.5 mmの錠剤（口腔内速崩錠）を打錠した。

この錠剤の硬度は、平均5.7 kgであり、上記の内部滑沢法により製造した錠剤に比べ、硬度が30%程度上昇することが明らかになった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

また、この錠剤の水に対する崩壊時間は、平均11秒であり、上記の内部滑沢法により製造した錠剤に比べ、崩壊時間が25%程度短いことが明らかになった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

また、連続打錠して、製造される錠剤に生じる打錠障害（スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等）を観察したが、打錠障害は、観察されなかった。

以上の結果から、外部滑沢法により製造した錠剤は、内部滑沢法により製造した錠剤に比べ、硬度が高く、且つ、崩壊時間が速いことが明らかになった。

以下、この実験で用いた、外部滑沢式打錠機51の構成及びこの外部滑沢式打錠機51を用いて錠剤を製造する方法について説明する。

（本発明に係る錠剤を製造する際に用いた外部滑沢式打錠機の説明）

図13は、外部滑沢式打錠機を概略的に示す全体構成図である。

この外部滑沢式打錠機51は、正圧の脈動空気波を発生する脈動空気波発生装置61と、この脈動空気波発生装置61により発生させた、正圧の脈動空気波に、滑沢剤（粉末）を混和し、分散させるために設けられた吐出装置（定量フィーダ装置）71と、ロータリ型打錠機81と、滑沢剤塗布装置91と、吸引手段101と、この外部滑沢式打錠機51全体を制御統括するために設けられた制御手段111とを備える。

ロータリ型打錠機81は、複数の臼84・・・が設けられた回転テーブル85と、複数の上杵82・・・と、複数の下杵83・・・とを備える。

滑沢剤塗布装置91は、ロータリ型打錠機81の回転テーブル85の上方の所定の位置に固定的に設けられ、ロータリ型打錠機81の上杵82・・・の各々の表面（下面）、下杵83・・・の各々の表面（上面）及び臼84・・・の各々の表面（内周面）に滑沢剤Lを塗布するために設けられている。

また、吸引手段 101 は、滑沢剤塗布装置 91 内に噴霧された滑沢剤 L 中の余分なものを、滑沢剤塗布装置 91 から排出するために設けられている。

脈動空気波発生装置 61 は、ブロアー等の空気源 62 と、空気源 62 により発生させた圧縮空気を脈動空気振動波に変換する脈動空気波変換装置 63 とを備える。

この例では、空気源 62 は、導管 C3 を介して、脈動空気波変換装置 63 に接続されている。

そして、導管 C3 の途中には、空気源 62 により発生させた圧縮空気の圧力及び流量を所定の圧力及び流量にする流量制御装置 64 が設けられている。

この例では、流量制御装置 64 として、電磁弁等の、導管 C3 を開閉する開閉弁を用いている。

尚、図 13 中、65 で示す部材装置は、脈動空気波変換装置 63 の脈動空気振動波を作り出す回転カム機構（図 15 に示す、回転カム機構 66 を参照）を構成する回転カム（図 15 に示す、回転カム 67 を参照）を回転駆動させるための、モーター等の駆動手段を示している。

この外部滑沢式打錠機 51 では、脈動空気波発生装置 61 と滑沢剤塗布装置 91 との間が導管 C1 により接続されている。

また、導管 C1 の途中の位置には、吐出装置（定量フィーダ装置）71 が接続されている。

より詳しく説明すると、脈動空気波発生装置 61 の脈動空気波変換装置 63 は、導管 C1a を介して、定量フィーダ装置 71 に接続されている。

また、定量フィーダ装置 71 は、C1b を介して、滑沢剤塗布装置 91 に接続されている。

以上の構成により、脈動空気波発生装置 61 を駆動することにより発生させた、正圧の脈動空気波が、導管 C1（導管 C1a、導管 C1b）を介して、滑沢剤塗布装置 91 に供給されるようになっている。

そして、導管 C1b 内を、脈動空気波発生装置 61 から滑沢剤塗布装置 91 の方向に流れている、正圧の脈動空気波に、吐出装置（定量フィーダ装置）71 か

ら所定量の滑沢剤Lが供給され、この正圧の脈動空気波中に、滑沢剤Lが混和し分散するようにされている。

このようにして、正圧の脈動空気波中に、混和し分散した滑沢剤Lは、正圧の脈動空気波とともに、滑沢剤塗布装置91に供給され、滑沢剤塗布装置91に收容されている、上杵82、下杵83及び臼84の表面に塗布されるようになって

いる。

尚、以下の説明では、説明の理解を容易とするため、便宜上、脈動空気波発生装置61と吐出装置（定量フィーダ装置）71との間をつなぐ導管を導管C1aとし、吐出装置（定量フィーダ装置）71と滑沢剤塗布装置91との間をつなぐ導管を導管C1bという。

滑沢剤塗布装置91には、導管C2を介して、ブロアー等の吸引手段101が接続されており、滑沢剤塗布装置91に供給された滑沢剤L中、余分な滑沢剤Lを滑沢剤塗布装置91から吸引除去するようになっている。

また、制御手段111は、信号線L1を介して、脈動空気波発生装置61に接続されており、制御手段111と脈動空気波発生装置61との間で、信号のやりとりができるようになっており、脈動空気波発生装置61は、制御手段111からの命令に従って動作するようになっている。

より詳しく説明すると、制御手段111より、導出された1本の信号線L1は、その後、2本の信号線L1a、L1bとに分岐して、信号線L1aが、流量制御装置64に接続され、信号線L1bが、脈動空気波変換装置63の駆動手段65に接続されている。この構成によって、制御手段111から流量制御装置64へ命令を出せば、流量制御装置64が、導管C3を所定の開口度に調整するようになっている。また、制御手段111から駆動手段65へ命令を出せば、駆動手段65が、回転カム67を所定の回転速度で回転するようになっている。

また、制御手段111は、信号線L2を介して、吸引手段101に接続されており、制御手段111と脈動空気波発生装置61との間で、信号のやりとりができるようになっており、脈動空気波発生装置61は、制御手段111からの命令に従って動作するようになっている。この構成によって、制御手段111から吸



引手段 1 1 1 へ命令を出せば、吸引手段 1 1 1 を所定の吸引量に制御できるようになっている。

また、導管 C 2 の途中には、光散乱式の粉体濃度測定装置 1 1 2 が設けられている。

より詳しく説明すると、この例では、粉体濃度測定装置 1 1 2 として、レーザ光線を照射するレーザ光照射手段（図示せず）と、受光手段（図示せず）とを備えるものを用いている。

このレーザ光照射手段（図示せず）と、受光手段（図示せず）とは、導管 C 2 に設けられた測定部（図示せず）を挟むように対向配置されている。

この測定部（図示せず）は、ガラス又はアクリル樹脂のような透明材料で製されており、レーザ光照射手段（図示せず）から測定部（図示せず）にレーザ光を照射すると、受光手段で、測定部（図示せず）内を通過する滑沢剤 L の粒子により散乱した散乱光を受光できるようになっている。

受光手段（図示せず）が受光した情報は、制御装置 1 1 1 へ送られ、制御装置 1 1 1 が、制御装置 1 1 1 の記憶部に予め記憶されている、公知の M i e 散乱理論に基づいた濃度分析プログラムにより、測定部（図示せず）内を流れる滑沢剤 L の濃度を算出し、その算出結果を、制御手段 1 1 1 の表示部（図示せず）に表示するようになっている。

これにより、作業者は、吸引手段 1 1 1 の駆動量を制御することで、滑沢剤塗布装置 9 1 から噴霧される滑沢剤（粉末）L の噴霧量を制御できる。

次に、この外部滑沢式打錠機 5 1 の構成及び動作を、ロータリ型打錠機を中心にして、更に詳しく説明する。

図 1 4 は、図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機 5 1 のロータリ型打錠機 8 1 を概略的に示す平面図である。

ロータリ型打錠機 8 1 は、回転テーブル 8 5 と、複数の上杵 8 2 ・ ・ ・ と、複数の下杵 8 3 ・ ・ ・ とを備える。

回転テーブル 8 5 には、その周囲に沿って、複数の臼 8 4 ・ ・ ・ が形成されている。

複数の上杵 8 2・・・の各々は、回転テーブル 8 5 に設けられた複数の臼 8 4・・・の各々に対応するように設けられており、回転テーブル 8 5 を所定の回転速度で回転させると、組となる臼 8 4・・・の各々、及び、組となる上杵 8 2・・・と同期するように所定の回転速度で回転するようになっている。

複数の下杵 8 3・・・の各々は、回転テーブル 8 5 に設けられた複数の臼 8 4・・・の各々に対応するように設けられており、回転テーブル 8 5 を所定の回転速度で回転させると、組となる臼 8 4・・・の各々と同期するように所定の回転速度で回転するようになっている。

尚、8 6 は、複数の下杵 8 3・・・の各々の回転運動と上下動を行わせる、下杵用回転カム機構を示している。尚、ロータリ型打錠機 8 1 には、実際には、複数の上杵 8 2・・・の各々も、下杵用回転カム機構 8 6 と同様の、上杵用回転カム機構によって、回転運動と上下動を行うようにされているが、ここでは、図面の理解を容易とするため、上杵用回転カム機構については、図示するのを省略する。

ロータリ型打錠機 8 1 は、図 1 4 に示すように、滑沢剤噴霧位置 P 1 で、臼 8 4・・・の各々の表面（内周面）、上杵 8 2・・・の各々の表面（下面）、及び、下杵 8 3・・・の表面（上面）の各々に、滑沢剤 L が均一に塗布されるようになっている。

より詳しく説明すると、回転テーブル 8 5 の滑沢剤噴霧位置 P 1 上には、滑沢剤塗布装置 9 1 が固定的に取り付けられており、回転テーブル 8 5 の回転に伴って、滑沢剤塗布装置 9 1 内に收容された臼 8 4 及びこの臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 の、臼 8 4 の下杵 8 3 の上面より上の位置の表面（内周面）及び下杵 8 3 の表面（上面）、並びに、回転テーブル 8 5 の回転と同期して回転することで、滑沢剤塗布装置 9 1 内に收容された上杵 8 2 の表面（下面）に、滑沢剤 L が均一に塗布されるようになっている。

滑沢剤噴霧位置 P 1 で、滑沢剤塗布装置 9 1 により、表面（内周面）に滑沢剤 L が塗布された臼 8 4、表面（下面）に滑沢剤 L が塗布された上杵 8 2、及び、表面（上面）に滑沢剤 L が塗布された下杵 8 3 は、その後、成形材料充填位置 P

2に送られ、臼84の表面（内周面）及びこの臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83の表面（上面）により形成される空間に、成形材料が充填されるようになっている。

より詳しく説明すると、回転テーブル85の成形材料充填位置P2上には、成形材料充填装置（フィードシュュー）121が固定的に設けられている。

成形材料充填装置（フィードシュュー）121には材料切出弁（図示せず）を介して、成形材料mを貯留する成形材料貯蔵ホッパー（図示せず）が接続されており、材料切出弁（図示せず）を開閉することで、成形材料充填装置（フィードシュュー）121へ、成形材料貯蔵ホッパー（図示せず）内に貯留した成形材料mの供給と停止が行えるようになっている。

材料切出弁（図示せず）を開くことにより、成形材料充填装置（フィードシュュー）121に供給された成形材料は、成形材料充填装置（フィードシュュー）121のジグザグ溝から、臼84及び臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83により形成される空間に、成形材料が供給されるようになっている。

そして、臼84及びこの臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83により形成される空間に供給された成形材料mの中、余分な成形材料は、成形材料充填装置（フィードシュュー）121の終端部に設けられたスクレーパ122によりすり切りされて除去されるようになっている。

以上の工程により、臼84の表面（内周面）及びこの臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83の表面（上面）により形成される空間に供給された成形材料mが充填された、臼84及び下杵83、並びに、これらの臼84及び下杵83と組となる上杵82は、その後、予備圧縮位置P3で、組となる上杵82と下杵83とにより予備圧縮された後、本圧縮位置P4で、組となる上杵82と下杵83とにより圧縮成形され、錠剤tにされる。

臼84内に製造された錠剤tは、臼84が、錠剤取出位置P5に来た時に、臼84内に挿入されている下杵83が、臼84の上端までせり上がり、錠剤取出位置P5に、回転テーブルの上方位置に、固定的に設けられている、錠剤排出アーム131によって、所定の位置に排出されるようになっている。

尚、図14中、P6で示される位置は、次の打錠工程に備えて、上杵82・・・の各々の表面、下杵83・・・の各々の表面、臼84・・・の各々の表面をクリーニングする清浄位置を示しており、清浄位置P6には、上杵清浄手段（図示せず）、下杵清浄手段（図示せず）、及び、臼清浄手段（図示せず）が設けられている。

次に、この外部滑沢式打錠機51に用いられている空気脈動波発生装置61の構成及び動作について、更に詳しく説明する。

図15は、空気脈動波発生装置61を概略的に説明する説明図である。

上述したように、この空気脈動波発生装置61は、空気源62と、この空気源62に導管C3を介して接続された脈動空気波変換装置63とを備え、導管C3の途中に、流量制御装置64が設けられた構成になっている。

脈動空気波変換装置63は、入力ポート68aと出力ポート68bとの間に弁座68を設けた弁室Rと、弁座68に対して開閉自在に設けられた弁体69と、弁体69を上下に移動させるカム機構66と、カム機構66を収容するケース体70とを備える。

弁座68には、出力ポート68bの方向に向かうにつれ先すぼんだ形状を有する貫通孔68hが形成されている。

また、弁体69は、弁座68に設けられた貫通孔68hの形状に合わせて、先すぼんだ、概ね円錐体形状にされており、弁座68を気密に塞ぐことができるようになっている。

また、弁体69は、軸部69aを備え、軸部69aは、ケース体70に設けられた軸孔70h内に、気密に、且つ、上下方向に移動可能なように収容されている。

また、軸部69aの下端には、ローラ69bが回転可能に取り付けられている。

カム機構66は、モータ等の駆動手段（図13に示す駆動手段65）により回転可能に設けられた回転カム67を備え、回転カム67には、弁体69の軸部69aの下端に回転可能に設けられたローラ69bが、回転可能に挟持された構造になっている。

また、回転カム 67 には、凹凸パターン p 1、p 2 が設けられている。

より詳しく説明すると、回転カム 67 は、内側回転カム 67 a と、外側回転カム 67 b とを備えており、内側回転カム 67 a の凹凸パターン p 1 と外側回転カム 67 b の凹凸パターン p 2 とは、ローラ 69 b の直径かこれよりやや大きい間隔を隔てるようにして、互いに、整列するように設けられている。

そして、ローラ 69 b が、内側回転カム 67 a と外側回転カム 67 b との間に回転可能に挟持されており、回転カム 67 を回転駆動すると、ローラ 69 b が、内側回転カム 67 a の凹凸パターン p 1、及び、外側回転カム 67 b の凹凸パターン p 2 に従って、正確に、上下動するようにされている。

以上により、弁体 69 が、内側回転カム 67 a の凹凸パターン p 1、及び、外側回転カム 67 b の凹凸パターン p 2 に従って、正確に、上下動するので、弁体 69 が、内側回転カム 67 a の凹凸パターン p 1、及び、外側回転カム 67 b の凹凸パターン p 2 に従って、弁座 68 に設けられた貫通孔 68 h を開閉するようにされている。

入力ポート 68 a は、導管 C 3 を介して、ブロアー等の空気源 62 に接続されている。

尚、この例では、導管 C 3 の途中に、流量制御装置 64 を設けたものについて説明しているが、流量制御装置 64 は、本発明にあつては、必ずしも必要な部材ではない。

出力ポート 68 b には、導管 C 1（より詳しくは、導管 C 1 a）が接続されている。

尚、図 15 中、68 c は、流量制御ポートを示している。

この流量制御ポート 68 c には、出力制御弁 v が設けられている。

この出力制御弁 v は、大気との完全な連通状態から完全に遮断した状態にする迄の間で、流量制御ポート 68 c を所望の状態に調整できるようにされている。

尚、出力制御弁 v としては、流量制御ポート 68 c の開口率を所望の開口率に調整できるものであれば、特に限定されることはなく、従来公知の種々の開閉弁、例えば、電磁弁等を用いることができる。尚、本発明にあつては、また、流量制

御ポート 68 c や出力制御弁 v は、必ずしも必要な部材ではない。

次に、この空気脈動波発生装置 61 を用いて、導管 C1（より詳しくは、導管 C1 a）内に、脈動空気振動波を供給する方法を説明する。

まず、吐出装置（定量フィーダ装置）71 の貯留ホッパー（図 13 及び図 16 に示す貯留ホッパー 72）内に収容する滑沢剤の粉末の粒径や粒度や物性等に基づいて、滑沢剤を混和し易い波形の脈動空気振動波を発生することのできる、凹凸パターン p1、p2 を有する回転カム 67 を選択する。

次に、このようにして選択した回転カム 67 を、回転カム 67 を回転させる駆動手段（図 13 に示す駆動手段 65）の回転軸 65 a に取り付ける。

次に、流量制御弁装置 64 が設けられている場合には、流量制御装置 64 を適宜調整する。

また、出力制御弁 v が設けられている場合には、出力制御弁 v を適宜調整する。

次に、駆動手段（図 13 に示す駆動手段 65）を駆動して、回転軸 65 a を所定の回転速度で回転させて、回転カム 67 を所定の回転速度で回転駆動する。

次に、空気源 62 を駆動して、導管 C3 内に、概ね定常圧の所定の空気圧及び所定の流量の圧縮空気を供給する。

導管 C3 内に供給された圧縮空気は、流量制御装置 64 が設けられている場合には、流量制御装置 64 により、所望の空気圧及び流量の圧縮空気に調整された後、弁室 R 内へと供給される。

弁室 R 内へ供給された圧縮空気は、ケーシング 70 内に設けられている回転カム機構 66 によって、脈動空気振動波に変換されて、出力ポート 68 b より導管 C1 内へと排出される。

ところで、回転カム 67 を所定の回転速度で回転させると、弁体 69 が、回転カム 67 に設けられた凹凸パターン p1、p2 に従って、上下動する。これにより、弁座 68 に設けられている貫通孔 68 h は、回転カム 67 に設けられた凹凸パターン p1、p2 に従って、上下動する弁体 69 により、例えば、全開、半開、全閉等のように、凹凸パターン p1、p2 に従って開閉制御される。

これにより、出力ポート 68 から導管 C1 へ、脈動空気振動波が排出される。

尚、空気脈動波発生装置 6 1 を用いて発生させる脈動空気振動波は、空気源 6 2 と滑沢剤塗布装置 9 1 とをつなぐ導管 C 1 又は導管 C 3 のいずれかの途中に、脈動空気波変換装置 6 3 の代わりに、導管 C 1 又は導管 C 3 を開閉する電磁弁等の開閉手段を設け、この開閉手段により導波管 4 を開閉することで発生させる、間欠的な空気とは明らかに異なっている。

このことを、以下に、より詳しく説明する。

即ち、空気源 6 2 と滑沢剤塗布装置 9 1 とをつなぐ導管 C 1 又は導管 C 3 のいずれかの途中に、電磁弁等の開閉手段を設け、この開閉手段により導管 C 1 又は導管 C 3 を開閉した場合には、単純に、間欠的な空気が導管 C 1 内に送り出されるだけである。

これに対し、空気脈動波発生装置 6 1 を用いた場合には、弁座 6 8 に設けられた貫通孔 6 8 h が、回転カム 6 7 に設けられた凹凸パターン p 1、p 2 に従って上下動する弁体 6 9 により、開閉制御されるので、回転カム 6 7 に設けられた凹凸パターン p 1、p 2 に従った、波形を有する脈動空気振動波を導管 C 1 に送り出すことができる。

また、空気源 6 2 の駆動量の調整、流量制御装置 6 4 が設けられている場合にあっては、流量制御装置 6 4 の調整、出力制御弁 v が設けられている場合にあっては、出力制御弁 v の調整、回転カム 6 7 の回転速度の調整、及び、回転カム 6 7 の交換を、単独又は組み合わせて行うことで、導管 C 1 内に、周波数、振幅、波形等が異なる種々の脈動空気振動波を発生させることができる。

そして、このような調整をすることで、導管 C 1 内に、例えば、所定の周波数（周期）を有し、振幅の山と谷とがともに、正圧の脈動空気振動波や、所定の周波数（周期）を有し、振幅の山が正圧で、振幅の谷が概ね大気圧の正圧の脈動空気振動波を作成することができる。

次に、この外部滑沢式打錠機 5 1 で用いられている吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 の構成及び動作について更に詳しく説明する。

図 1 6 は、吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 の構成を概略的に示す断面図である。

この吐出装置（定量フィーダ装置）71は、貯留ホッパー72と、貯留ホッパー72の材料排出口72aの下方に気密に取り付けられた筒状体74と、筒状体74の下端を塞ぐように設けられた弾性膜体73と、貯留ホッパー72の材料排出口72aに、弾性膜体73を介在して接続された分散室75とを備える。

貯留ホッパー72は、滑沢剤（粉末）Lを収容するために設けられている。

図17は、弾性膜体73を概略的に示す平面図である。

弾性膜体73は、図17に示すように、概ね中央部に、弾性膜体73を貫通するように、所定の長さの孔部（スリット）73sが設けられている。

そして、この例では、弾性膜体73の上には、常に一定量の滑沢剤Lが貯留されるようになっている。

このことを、以下に、より詳しく説明する。

この吐出装置（定量フィーダ装置）71では、上述したように、貯留ホッパー72の排出口72aには、気密に筒状体74が接続されており、弾性膜体73が、筒状体74の底面を構成するように設けられている。

筒状体74の上方筒状体部74aには、貯留ホッパー72の材料排出口72aを開閉する、材料切出弁77が設けられている。

また、この例では、筒状体74の下方筒状体部74bは、ポリカーボネート、アクリル樹脂又はガラス等の透明な部材で製されており、この下方部74bの弾性膜体73が取り付けられている位置より所定の高さHの位置に、レベルセンサー76が設けられている。

材料切出弁75及びレベルセンサー76の各々は、制御装置（図13に示す制御装置111）に信号線（図示せず）を介して接続されており、材料切出弁75は、レベルセンサー76の検出した信号に基づいて、貯留ホッパー72の材料排出口72aを開閉するようになっている。

尚、この例では、レベルセンサー76は、発光素子76aと受光素子76bとを備えるものを用いている。

発光素子76a及び受光素子76bの各々は、支持軸P、Pの各々に高さ調整が可能に取り付けられるようになっている。



発光素子 7 6 a は、例えば、赤色光等の可視光又は赤外線等の光（以下、単に、「光」という。）を照射できるようになっている。

発光素子 7 6 a と受光素子 7 6 b とは、筒状体 7 4 の下方部 7 4 b を挟むように対向配置されおり、発光素子 7 6 a から照射された光は、筒状体 7 4 の下方筒状体部 7 4 b を通過後、受光素子 7 6 b で受光されるようになっている。

この構成により、この吐出装置（定量フィード装置）7 1 では、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量が、高さ H 未満の時には、発光素子 7 6 a から照射された光が、受光素子 7 6 b で受光されるが、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量が、高さ H になると、発光素子 7 6 a から照射された光が、滑沢剤 L によって遮られるため、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の高さ H、即ち、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量、を検出できるようになっている。

この吐出装置（定量フィード装置）7 1 では、制御装置 1 1 1 により、レベルセンサー 7 6 の受光素子 7 6 b が、発光素子 7 6 a から照射された光を受光している時に、材料切出弁 7 7 を開き、受光素子 7 6 b が、発光素子 7 6 a から照射された光を受光しなくなった時に、材料切出弁 7 7 を開くように制御することで、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量を、常に、弾性膜体 7 3 上から高さ H の量に、維持できるようにしている。

尚、レベルセンサー 7 6 として、発光素子 7 6 a が、赤色光等の可視光を発光するものである場合には、筒状体 7 4 の下方筒状体部 7 4 b は、透光性の高い、透明な材料で製されていることが好ましく、また、筒状体部 7 4 b の内部の滑沢剤 L の量を正確に測定するには、筒状体部 7 4 b の内周壁面に滑沢剤 L が付着し難い材料で製されていることが好ましく、このようなことを考慮した場合には、下方筒状体部 7 4 b は、ポリカーボネートで製されており、且つ、その内周壁面が、鏡面加工されていることが好ましい。

分散室 7 5 は、図 1 6 に示すように、弾性膜体 7 3 を介して、貯留ホッパー 7 2 の材料排出口 7 2 a の下方に気密に接続されている。

そして、分散室 7 5 は、概ね円筒形状の筒状にされており、その下方位置には、脈動空気振動波の導入口 7 5 a が設けられ、且つ、その下方位置には、脈動空気

振動波の排出口 7 5 b が設けられている。

この例では、導入口 7 5 a を、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向に設けている。また、排出口 7 5 b も、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向に設けている。更にまた、分散室 7 5 の内周面に設けられた導入口 7 5 a と排出口 7 5 b とは、互いに、対向しない位置に設けられている。

また、導入口 7 5 a には、導管 C 1 a が接続されており、導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に、空気脈動波発生装置 6 1 で発生させた脈動空気振動波が供給されるようになっている。

また、排出口 7 5 b には、導管 (図 1 3 に示す導管 C 1 b) が接続されており、導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に供給された脈動空気振動波が、導管 C 1 b へ供給されるようになっている。

ところで、この例では、上述したように、分散室 7 5 の下方位置に、導入口 7 5 a を、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向になるように設けている。且つ、分散室 7 5 の上方位置に、排出口 7 5 b を、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向になるように設けている。

この構成により、導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に供給された脈動空気振動波は、分散室 7 5 内において、導入口 7 5 a から排出口 7 5 b に向かって、下方から上方に向かう、脈動空気振動波の旋回流になり、排出口 7 5 b から分散室 7 5 外へ排出される。

分散室 7 5 内を旋回する脈動空気振動波は、脈動空気振動波としての性格は失われていない。

次に、この吐出装置 (定量フィーダ装置) 7 1 の動作について説明する。

この吐出装置 (定量フィーダ装置) 7 1 を動作させる際には、まず、貯留ホッパー 7 2 内に、滑沢剤 L を収容する。

次いで、制御装置 1 1 1 をオンにする。

すると、レベルセンサー 7 6 の発光素子 7 6 a から、光が照射される。

光が、受光素子 7 6 b で受光されている間は、材料切出弁 7 5 が開いた状態になり、貯留ホッパー 7 2 内に貯留した滑沢剤 L が、筒状体 7 4 内に落下して、弾

性膜体 7 3 上に堆積していく。

そして、弾性膜体 7 3 上に堆積した滑沢剤 L の量が、弾性膜体 7 3 上から高さ H になった時点で、発光素子 7 6 a から照射された光が、弾性膜体 7 3 上に堆積した滑沢剤 L により遮られ、受光素子 7 6 b が、発光素子 7 6 a から照射された、赤色光又は赤外線等の光を受光しなくなった時点で、材料切出弁 7 5 が閉じられる。

これにより、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量が、弾性膜体 7 3 上から高さ H に維持される。

尚、吐出装置（定量フィード装置）7 1 を動作させている間は、レベルセンサー 7 6 の発光素子 7 6 a は、常に、オンの状態にされる。

これにより、吐出装置（定量フィード装置）7 1 を動作させている間、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量が、弾性膜体 7 3 上から高さ H に維持される。

次に、空気脈動波発生装置 6 1 を駆動し、この装置 6 1 により発生させた、脈動空気振動波を導管 C 1 a 内へ供給する。

導管 C 1 a 内へ供給された、脈動空気振動波は、導管 C 1 a 内を移動して、分散室 7 5 に設けられた導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に供給される。

図 1 8 は、吐出装置（定量フィード装置）7 1 を構成する弾性膜体 7 3 の動作を説明する説明図である。

上述したように、分散室 7 5 内を旋回する脈動空気振動波は、脈動空気振動波としての性格は失われていない。従って、この脈動空気振動波の性質により、脈動空気振動波の振幅が山になっているときには、分散室 7 5 内の圧力が高くなるので、例えば、図 1 8 (a) に示すように、弾性膜体 7 3 が弾性変形し、その中央部が、上方向に湾曲する。

このとき、孔部（スリット）7 3 s は、図 1 8 (a) に示すように、上側が開いた V 字形状になり、V 字形状に変形した孔部（スリット）7 3 s 内に、筒状体 7 4 内の弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の一部が落下する。

次いで、分散室 7 5 内に送り込まれる、脈動空気振動波が山から谷へ移行し、分散室 7 5 内の圧力が低くなってくると、例えば、図 1 8 (b) に示すように、

弾性変形し、上方に湾曲していた弾性膜体 7 3 が、その復元力により、元の状態に戻ってくる。

この時、上側が開いた、V 字形状になっていた孔部（スリット）7 3 s も元の閉じた状態に戻ろうとするため、孔部（スリット）7 3 s が、上側が開いた、V 字形状になった際に、この孔部（スリット）7 3 s 内に落下した、滑沢剤 L が、孔部（スリット）7 3 s 内に挟み込まれた状態になる。

次いで、分散室 7 5 内に送り込まれる、脈動空気振動波が谷側へ移行し、分散室 7 5 内の圧力が更に低くなってくると、元の状態に戻っていた、弾性膜体 7 3 が、その復元力により、及び／又は、分散室 7 5 内の圧力が低下するのに対応して、弾性変形し、例えば、図 1 8（c）に示すように、その中央部が、下方向に湾曲する。

このとき、孔部（スリット）7 3 s は、図 1 8（c）に示すように、下側が開いた V 字形状になり、V 字形状に変形した孔部（スリット）7 3 s 内に挟み込まれていた滑沢剤 L が、分散室 7 5 内へと落下し、分散室 7 5 内を旋回している空気脈動振動波に混和し、分散し、排出口 7 5 b から導管 C 1 b へと送り出される。

以上の動作は、吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 を動かしている間、繰り返して行われる。

また、図 1 8（a）～図 1 8（c）に示した弾性膜体 7 3 の振動によって、孔部（スリット）7 3 s から分散室 7 5 へ、滑沢剤 L が排出されることで、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量が減少し、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量が、弾性膜体 7 3 上のレベルセンサー 7 6 が設けられている高さ H より少なくなると、レベルセンサー 7 6 の受光素子 7 6 b が、発光素子 7 6 a から照射される光を受光する。

この例では、上述したように、制御装置 1 1 1 が、受光素子 7 6 b が、発光素子 7 6 a から照射される光を受光すると、その光を受光しなくなる迄、材料切出弁 7 7 を開くようにしている。これにより、吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 が動作している間、弾性膜体 7 3 上には常に一定量の滑沢剤 L が存在することになるので、弾性膜体 7 3 上に存在する滑沢剤 L の量が変動することが原因して、弾性膜体 7 3 の孔部（スリット）7 3 s から分散室 7 5 に排出される滑沢剤 L の

量が変動するという現象が生じない。

更に、図18(a)～図18(c)に示した弾性膜体73の振動は、分散室75内へ供給される、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形に依存するため、脈動空気振動波を一定にすれば、常に、一定量の空気に、一定の割合の滑沢剤Lを、正確に混和することができる。

また、脈動空気振動波を一定にした場合にあっては、弾性膜体73に設ける孔部(スリット)73sの大きさ(長さ)を変えれば、一定量の空気に対して混和、分散させる滑沢剤Lの量を変えることができる。

また、弾性膜体73に設ける孔部(スリット)73sの大きさ(長さ)を変えない場合にあっては、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形の少なくとも一つを変えれば、一定量の空気に対して混和、分散させる滑沢剤Lの量を変えることができる。

この吐出装置(定量フィーダ装置)71では、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形に応じて、弾性膜体73の振動が定まることを利用しているので、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形を一定に制御するだけで、導管C1b内に、常に一定量の滑沢剤Lを空気に分散させた状態で、送り出すことができる。

更に、この吐出装置(定量フィーダ装置)71では、分散室75内において、上述したように、脈動空気振動波を、導入口75aから排出口75bに向かう、下方から上方に向かう旋回流にしているので、分散室75内に落下した滑沢剤Lがこの旋回流となっている脈動空気振動波に巻き込まれ、滑沢剤Lの粒子の中、大粒なものは、所望の粒径になる迄砕かれてから、導管C1b内へと送り出されることになる。

このことを、以下に、より詳しく説明する。

即ち、この吐出装置(定量フィーダ装置)71では、上述したように、脈動空気振動波を、導入口75aから排出口75bに向かう、下方から上方に向かう旋回流にしているので、分散室75は、サイクロンと同様の、分粒機能を有している。これにより、分散室75内に落下した滑沢剤L中に、たとえ、大粒な粒子は、

分散室 7 5 内の下方の位置を巡回し続けることとなるため、排出口 7 5 b から導管 C 1 b 内へ送り出されることはない。

また、大粒な粒子は、分散室 7 5 内の下方の位置を巡回し続けている間に、脈動空気振動波により、所定の粒径に碎かれると、この碎かれた粒子は、導入口 7 5 a から排出口 7 5 b に向かう、下方から上方に向かう旋回流にされた脈動空気振動波の気流に乗って、排出口 7 5 b から排出口 7 5 b に接続されている導管(図 1 3 に示す導管 C 1 b) 内へ送り出されることになる。

従って、この吐出装置(定量フィード装置) 7 1 を用いて、脈動空気振動波に、滑沢剤 L を混和し、分散させた場合には、滑沢剤塗布装置(図 1 3 に示す滑沢剤塗布装置 9 1) へ、常に、一定量の且つ一定粒径の滑沢剤 L が供給される。この結果、滑沢剤塗布装置(図 1 3 に示す滑沢剤塗布装置 9 1) から、上杵 8 2 . . . の各々、下杵 8 3 . . . の各々及び臼 8 4 . . . の各々に、ムラ無く且つ大粒の滑沢剤 L が塗布されるようなこと無く、滑沢剤 L が均一に塗布されることになる。

また、分散室 7 5 内に供給された滑沢剤 L 中に、たとえ、大粒の滑沢剤 L が含まれていたとしても、その殆どが、分散室 7 5 内を巡回している脈動空気振動波によって、所定の粒径に碎かれて、滑沢剤塗布装置 9 1 に供給されるため、分散室 7 5 内に、大粒の滑沢剤 L が堆積することが殆どない。

これにより、この外部滑沢式打錠機 5 1 を用いて、錠剤 t を連続打錠すれば、錠剤 t を打錠している間に、分散室 7 5 内に大粒の滑沢剤 L が堆積するといったようなことが原因して、分散室 7 5 を清掃するために、打錠作業を一時中断することもない。

尚、図 1 6 中、7 8 で示す部材装置は、貯蔵ホッパー 7 2 内に貯留されている滑沢剤 L の残量を検出するために設けられている、滑沢剤残量検出センサーを示している。この滑沢剤残量検出センサー 7 8 は、赤色光等の可視光又は赤外線等の光を照射する発光素子 7 8 a と、発光素子 7 8 a から照射された光を受光する受光素子 7 8 b とを備える。発光素子 7 8 a 及び受光素子 7 8 b は、貯蔵ホッパー 7 2 の材料排出口 7 2 a の上方の所定の位置に、対向配置されている。

この滑沢剤残量検出センサー 7 8 は、信号線(図示せず)を介して、制御装置

(図 1 3 に示す制御装置 1 1 1) に接続されている。

そして、この滑沢剤残量検出センサー 7 8 の発光素子 7 8 a は、吐出装置 (定量フィード装置) 7 1 を動作している間は、常に、オンの状態にされている。

貯蔵ホッパー 7 2 内に、十分量の滑沢剤 L が貯留されている場合には、発光素子 7 8 a から照射される光は、滑沢剤 L によって遮られるため、受光素子 7 8 b は、発光素子 7 8 a から照射される、赤色光又は赤外線等の光を受光しない。

一方、貯蔵ホッパー 7 2 内に貯留されている、滑沢剤 L の量が少なくなつて、滑沢剤 L の量が、貯蔵ホッパー 7 2 に設けられている、発光素子 7 8 a 及び受光素子 7 8 b が設けられている位置より少なくなると、発光素子 7 8 a から照射された光が、受光素子 7 8 b で受光されるようになる。

この例では、制御装置 1 1 1 より、滑沢剤残量検出センサー 7 8 の受光素子 7 8 b が、発光素子 7 8 a から照射された光を受光するようになった時点で、制御装置 1 1 1 の表示手段 (図示せず) に、貯蔵ホッパー 7 2 内の滑沢剤 L の量が少なくなっていることを表示して、作業者に、貯蔵ホッパー 7 2 へ滑沢剤 L の補給を促すようにしてある。

尚、作業者に、貯蔵ホッパー 7 2 へ滑沢剤 L の補給を促す方法は、制御装置 1 1 1 の表示手段 (図示せず) に表示することに限定されることはなく、警報ランプが点灯したり、警報ブザーが鳴動するようにしてもよいことは、言うまでもない。また、この例では、単に、好ましい例を例示したに過ぎず、滑沢剤残量検出センサー 7 8 は、必ずしも必要な部材装置ではない。

また、図 1 6 中、7 9 で示す部材装置は、貯蔵ホッパー 7 2 から筒状体 7 4 内へ排出される滑沢剤 L の状態を観察する観察装置である。

この観察装置 7 9 は、信号線 (図示せず) を介して、制御装置 (図 1 3 に示す制御装置 1 1 1) に接続されている。

この観察装置 7 9 は、ストロボ手段 7 8 a と、液晶カメラ等の固体撮像装置のような撮像手段 7 9 b とを備える。

この例では、制御装置 1 1 1 は、定期的又は必要時に、ストロボ手段 7 9 a を点灯して、撮像手段 7 9 b により、貯蔵ホッパー 7 2 から筒状体 7 4 内へ排出さ

れる滑沢剤Lの状態を撮像する。撮像手段79bが撮像した画像情報は、制御装置111の画像メモリー上に、一時、展開されて記憶され、制御装置111の演算処理部で、制御装置111の記憶手段に予め格納されている、所定の画像解析プログラムによって、画像解析が行われ、貯蔵ホッパー72から筒状体74内へ滑沢剤Lがスムーズに排出されていない場合には、制御装置111の表示手段(図示せず)に、貯蔵ホッパー72から滑沢剤Lがスムーズに排出されていないことを表示して、作業者に、知らせるようになっている。

尚、この例では、観察装置79として、ストロボ手段79aと、撮像手段79bとを備えるものを説明したが、これは、単に例示であって、観察装置79として、例えば、レーザ光線を照射するレーザ光照射手段と、レーザ光照射手段から照射され、貯蔵ホッパー72から筒状体74へ落下中の滑沢剤Lの粒子により散乱した散乱光を受光する受光手段とを備え、公知のMie散乱理論に基づいて、貯蔵ホッパー72から筒状体74内へ排出される滑沢剤Lの状態を観察するような観察装置であってもよい。また、この例では、単に、好ましい例を例示したに過ぎず、観察装置79は、必ずしも必要な部材装置ではない。

また、図16中、80で示す部材装置は、分散室75内の滑沢剤Lの状態を観察する観察装置である。

この観察装置80も、信号線(図示せず)を介して、制御装置(図13に示す制御装置111)に接続されている。

尚、この例では、観察装置80として、レーザ光線を照射するレーザ光照射手段と、このレーザ光照射手段から所定の間隔を離して設けられた受光手段とが、一体として内蔵された、プローブ型の光散乱式観察装置を用いている。

そして、このプローブ型の観察装置80を分散室75内に差し込むことにより、により、レーザ光照射手段から照射され、レーザ光照射手段と受光手段との間を通過する滑沢剤Lの粒子により散乱した散乱光を受光手段で受光し、受光手段が受光した情報を、制御手段111の記憶部に設けられた、公知のMie散乱理論に基づく処理プログラムにより、分散室75内の滑沢剤Lの状態を分析し、分散室75内の滑沢剤Lの状態に異常が発生した場合には、制御装置111の表示手



段（図示せず）に、分散室 7 5 内の滑沢剤 L の状態に異常が発生したことを表示して、作業者に注意を促すようになっている。

次に、この外部滑沢式打錠機 5 1 で用いられている滑沢剤塗布装置 9 1 の構成及び動作について更に詳しく説明する。

図 1 9 は、滑沢剤塗布装置 9 1 の構成を概略的に示す平面図である。

この滑沢剤塗布装置 9 1 は、下杵用塗布装置部 9 2 と、上杵用塗布装置部 9 3 とを備えており、いずれも、ロータリ型打錠機（図 1 3 に示すロータリ型打錠機 8 1）の回転テーブル 8 5 の上面に所定の位置に固定的に設けられている。

尚、図 1 9 中、9 4 で示す部材は、滑沢剤塗布装置 9 1 を所定の位置に固定する固定台を示している。

図 2 0 は、図 1 9 に示す滑沢剤塗布装置 9 1 の上杵用塗布装置部 9 3 を、回転テーブル 8 5 の外周側から中心方向に見た状態を概略的に示す外観斜視図である。

また、図 2 1 は、図 1 9 中、I - I 線に従う概略的な断面図である。また、図 2 2 は、図 1 9 中、II - II 線に従う概略的な断面図である。

この例では、上杵用塗布装置部 9 3 は、下杵用塗布装置部 9 2 に対して、回転テーブル 8 5 の回転方向の前方（上流側）に位置している。

そして、回転テーブル 8 5 が、滑沢剤塗布装置 9 1 の下方を、その上面 S 8 5 を、滑沢剤塗布装置 9 1 の下杵用塗布装置部 9 2 の下面 S 9 2 b、及び、上杵用塗布装置部 9 3 の下面 S 9 3 b に摺動させて回転するようになっている。

下杵用塗布装置部 9 2 の上面 S 9 2 a には、上杵 8 2 . . . の回転軌道に沿って、上杵 8 2 . . . の各々の通路となるガイド溝 g 1 が形成されており、回転テーブル 8 5 の回転と同期するように回転している複数の上杵 8 2 . . . の各々が、順次、ガイド溝 g 1 内を通過するようになっている。尚、下杵用塗布装置部 9 2 の上面 S 9 2 a の位置が、回転テーブル 8 5 の回転と同期するように回転している複数の上杵 8 2 . . . の各々の下面より低い位置になる場合にあっては、このようなガイド溝 g 1 は必要がない。

また、下杵用塗布装置部 9 2 は、回転テーブル 8 5 の周方向に設けられ、回転テーブル 8 5 の回転によって、下杵用塗布装置部 9 2 の下方に順次送られてくる、

複数の臼85・・・の各々を上方より塞ぐように設けられている。

尚、下杵用塗布装置部92の下面S92bは、回転テーブル85が、スムーズに摺動できるようにするために、滑らかな表面に加工されている。

また、図19及び図21中、e1で示す部材は、滑沢剤導入管を示しており、この滑沢剤導入管e1には、導管(図13に示す導管C1b)が接続されている。

導管C1bを介して、滑沢剤導入管e1から、下杵用塗布装置部92に供給された、脈動空気振動波に分散して送られてきた滑沢剤(粉末)Lは、貫通路h1を通して、下杵用塗布装置部92の下面S92b側に設けられた排出口e2より放出されるようにされている。排出口e2より放出された、脈動空気振動波に分散して送られてきた滑沢剤(粉末)Lは、回転テーブル85の回転により、下杵用塗布装置部92の下方位置に送り込まれてくる、臼84・・・、及び、これらの臼84・・・の各々内に所定の位置迄挿入されている下杵83・・・の各々に、順次、吹き付けられるようになっている。

より詳しく説明すると、排出口e2は、下杵用塗布装置部92の下方に位置する臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83の上面に概ね垂直方向に向いている。この排出口e2の向きにより、下杵用塗布装置部92の排出口e2より放出された、脈動空気振動波に分散して送られてきた滑沢剤(粉末)Lは、回転テーブル85の回転により、下杵用塗布装置部92の下方位置に送り込まれてきた、臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83の上面に対して概ね垂直方向に吹き付けられるようになっており、これにより、下杵83の上面、及び、臼84の内周面の下杵83の上面より上の部分に、滑沢剤(粉末)Lが塗布されるようになっている。

また、下杵用塗布装置部92の下面S92bには、排出口e2の位置から上杵用塗布装置部93の方向に、下面S92bに沿うように、長溝c1が形成されている。

尚、重力の関係で、下杵83の上面S83には、滑沢剤(粉末)Lが余分に付着しがちである。

しかしながら、仮に、下杵83の上面S83に、余分に滑沢剤(粉末)Lが付

着しても、排出口e 2より、滑沢剤（粉末）Lとともに吹き出される脈動空気振動波が山の時に、そのような、下杵8 3の上面に、余分に付着している滑沢剤（粉末）Lが吹き飛ばされるので、下杵8 3の上面S 8 3には、滑沢剤（粉末）Lが余分に付着することがない。

また、臼8 4の内周面S 8 4には、下杵8 3の上面から吹き飛ばされた滑沢剤（粉末）Lが付着するので、臼8 4の内周面の下杵8 3の上面より上方の部分にも、滑沢剤（粉末）Lが万遍なく付着する。

一方、上杵用塗布装置部9 3は、その下面S 9 3 bに、回転テーブル8 5に設けられている複数の臼8 4・・・の回転軌道に沿って、長溝c 2が、下面S 9 3 bに沿って形成されている。

この長溝c 2は、下杵用塗布装置部9 2の下面S 9 2 bに設けられている長溝c 1に接続されている。

また、上杵用塗布装置部9 3の長溝c 2の上方には、上杵8 2・・・の回転軌道に沿って、回転運動をする上杵8 2・・・の各々を順次収容する、上杵収容溝g 2が形成されており、回転テーブル8 5と同期して回転している複数の上杵8 2・・・の各々が、上杵収容溝g 2内を、順次、通過するようになっている。

更に、上杵収容溝g 2の底面の中央には、上杵8 2・・・の回転軌道に沿うように、上杵収容溝g 2の底面を貫通するように、スリット9 3 sが形成されている。

また、上杵収容溝g 2の上方には、吸引ヘッド9 5が設けられている。この吸引ヘッド9 5には、図1 3に示す吸引手段1 0 1に接続された導管C 2が接続されている。

また、この吸引ヘッド9 5の吸引口9 5 hは、上杵収容溝g 2の始端e sから終端e eに至るまで、上杵収容溝g 2に沿うように設けられている。

この吸引ヘッド9 5の吸引口9 5 hの形状により、吸引手段（図1 3に示す、吸引手段1 0 1）を駆動すると、上杵用塗布装置部9 3の上杵収容溝g 2の上方に、スリット9 3 sの始端e sから終端e e迄の間に、万遍なく、スリット9 3 sから吸引口9 5 hに向かう気流（負圧雰囲気気流）が発生するようになって

いる。

また、下杵用塗布装置部 9 2 の下面 S 9 2 b に形成された長溝 c 1 と、回転テーブル 8 5 の表面 S 8 5 とにより形成される空間には、下杵用塗布装置部 9 2 から上杵塗布装置部 9 3 の長溝 c 2 に向かう気流が発生する。

また、上杵塗布装置部 9 3 の長溝 c 2 と、回転テーブル 8 5 の表面 S 8 5 とにより形成される空間には、長溝 c 1 の終端と、スリット 9 3 s の始端 e s から終端 e e 迄との間に、万遍なく、長溝 c 1 の終端からスリット 9 3 s 方向に向かう気流（負圧雰囲気気の流れ）が発生する。

これにより、回転テーブル 8 5 の回転によって、滑沢剤塗布装置 9 1 の下方位置に送り込まれてきた臼 8 4 の表面（内周面）、及び、この臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 の表面（上面）に、脈動空気振動波とともに吹き付けられた滑沢剤（粉末）L の中、余分な滑沢剤（粉末）L は、吸引手段 1 0 3 を駆動することにより、長溝 c 1 と、回転テーブル 8 5 の表面 S 8 5 とにより形成される空間内に、下杵用塗布装置部 9 2 から上杵塗布装置部 9 3 の長溝 c 2 に向かう気流（負圧雰囲気気の流れ）により、又は、この気流（負圧雰囲気気の流れ）と脈動空気振動波との協働により、上杵塗布装置部 9 3 の長溝 c 2 内へと移動して、スリット 9 3 s の始端 e s から終端 e e 迄との間から、万遍なく、吸引口 9 5 h 方向へ移動する。

このスリット 9 3 s の上方を吸引口 9 5 h 内へと移動する気流（負圧雰囲気気の流れ）は、実質的には、層流となっているのが望ましく、これを実現するために、スリット 9 3 s 上に、上杵用塗布装置部 9 3 の上杵収容溝 g 2 内を通過する、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）に当たらないように、井桁状にした整流板部材を設けてもよい。

以上の構成により、上杵用塗布装置部 9 3 の上杵収容溝 g 2 内を通過する、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）には、上杵 8 2 . . . の各々が、スリット 9 3 s の始端 e s から終端 e e 迄移動する間に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）下で、滑沢剤（粉末）L が、時間をかけて衝突し続けることにより、重力との関係で、滑沢剤（粉末）L が付着し難かった、上杵 8 2 . . . の各々

の表面（下面）に、順次、滑沢剤（粉末）Lを付着させることができる。

更に、上杵82・・・の各々の表面（下面）方向に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）下で、供給されてくる滑沢剤（粉末）L中の余分なものや、上杵82・・・の各々の表面上に余分に付着した滑沢剤（粉末）Lは、この実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）によって、吸引口95h内へと排出される結果、上杵82・・・の各々の表面（下面）にも、滑沢剤（粉末）Lが、過不足なく、均一に塗布される。

尚、図19及び図21中、e3で示す部材は、導管（図13に示す導管C2）を接続する接続口を示している。

また、図19及び図21中、h2で示す部分は、下杵用滑沢剤塗布装置92の下面S92bに、回転テーブル85の外周側から中心方向に向かって設けられた、長尺な吸引口を示しており、また、e4は、吸引口h2に吸引手段（図示せず）に接続された導管（図示せず）を接続する接続口を示している。

この吸引口h2は、下杵用滑沢剤塗布装置92の排出口e2から、滑沢剤（粉末）Lが塗布された臼84の内周面S84及び下杵83の上面S83から余分な滑沢剤（粉末）Lを取り除くため、及び、回転テーブル85の臼84の周囲に付着している不要な滑沢剤（粉末）Lを取り除くために設けられている。

尚、この例では、下杵用滑沢剤塗布装置92として、吸引口h2を有するものを説明したが、外部滑沢式打錠機51にとっては、吸引口h2は、必ずしも必須の構成ではない。

次に、この滑沢剤塗布装置91を用いて、上杵82・・・の各々の表面（下面）、下杵83・・・の各々の表面（上面）及び臼84・・・の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）Lを塗布する工程について説明する。

まず、制御装置111をオンにする。

また、ロータリ型打錠機81の主電源をオンにし、空気脈動波発生装置61の主電源をオンにする。

そして、空気脈動波発生装置61の空気脈動波変換装置63の駆動手段65の回転軸65aに、用いる滑沢剤（粉末）の、物理的・化学的な性状に基づいて、

用いる滑沢剤（粉末）が混和し、分散し易い、脈動空気振動波を発生するのに適した凹凸パターンp 1、p 2を有する回転カム6 7を取り付ける。

また、成形材料充填装置（フィードシュ）1 2 1の成形材料貯蔵ホッパー（図示せず）内に、成形材料として、上述により製造した造粒物を収容する。

また、吐出装置（定量フィード装置）7 1の貯蔵ホッパー7 2内に、滑沢剤（粉末）Lを収容する。

次に、吐出装置（定量フィード装置）7 1のレベルセンサー7 6をオンにし、材料切出弁7 5を駆動可能状態にする。

レベルセンサー7 6がオンになると、材料切出弁7 5が開き、貯蔵ホッパー7 2から筒状体7 4内へ、滑沢剤（粉末）Lの排出が行われる。

そして、筒状体7 4内の滑沢剤（粉末）Lの量が、吐出装置（定量フィード装置）7 1の筒状体7 4の弾性膜体7 3から高さHになると、材料切出弁7 5が閉じた状態になり、貯蔵ホッパー7 2から筒状体7 4内へ、滑沢剤（粉末）Lの排出が停止する。

次に、吸引手段1 0 1を駆動するとともに、ロータリ型打錠機8 1を駆動する。

これにより、ロータリ型打錠機8 1の複数の上杵8 2・・・、下杵8 3・・・、及び、回転テーブル8 5が、同期して、所定の回転速度で回転する。

また、空気脈動波発生装置6 1の空気源6 2を駆動するとともに、駆動手段6 5を駆動して、回転カム6 7を所定の回転速度で回転させる。

尚、この時、流量制御装置6 4が設けられている場合にあっては、流量制御装置6 4を適当に調整する。

また、出力制御弁vが設けられている場合にあっては、流量制御装置6 4を適当に調整する。

また、制御手段1 1 1を用いて、駆動手段6 5を駆動して、回転カム6 7が所定の回転速度で回転するように調整する。

また、必要により、空気源6 2の駆動量も調整する。

以上により、導管C 1 b内へ、所望の脈動空気振動波が送り出される

導管C 1 b内に送り出された、脈動空気振動波は、その後、分散室7 5の導入

口75aから分散室75内に入り、分散室75内で、導入口75aから排出口75bに向かう、脈動空気振動波の旋回流になる。

これにより、弾性膜体73が、脈動空気振動波の周期、周波数、振幅、波形に従って振動し、弾性膜体73の孔部（スリット）73sが開閉し、分散室75内に、筒状体74内の弾性膜体73上にある滑沢剤（粉末）Lが落下する。

このようにして、分散室75内に落下した滑沢剤（粉末）Lは、分散室内を旋回している、巻き込まれ、この脈動空気振動波に混和し、分散する。

脈動空気振動波に混和し、分散した滑沢剤（粉末）Lは、分散室75の排出口75bから導管C1bに送り出される。

導管C1b内に送り出された、滑沢剤導入管e1から、下杵用塗布装置部92に送り込まれる。

滑沢剤導入管e1から下杵用塗布装置部92に送り込まれ、回転テーブル85の回転によって、滑沢剤塗布装置91の下方に送り込まれてきた、臼84、及び、この臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83に対して、下杵用塗布装置部92の排出口e2から、滑沢剤（粉末）Lが、脈動空気振動波とともに吹き付けられる。

滑沢剤塗布装置91の下方に送り込まれてきた、臼84、及び、この臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83に対して、脈動空気振動波とともに吹き付けられた、滑沢剤（粉末）Lの中、余分なものは、吸引手段（図13に示す、吸引手段101）を駆動することにより、長溝c1と、回転テーブル85の表面S85とにより形成される空間内に、下杵用塗布装置部92から上杵塗布装置部93の長溝c2に向かう気流（負圧雰囲気気の流れ）により、又は、この気流（負圧雰囲気気の流れ）と脈動空気振動波との協働により、上杵塗布装置部93の長溝c2内へと移動して、スリット93sの始端esから終端ee迄との間から、万遍なく、吸引口95h方向へ移動する。

そして、上杵用塗布装置部93の上杵収容溝g2内を通過する、上杵82・・・の各々の表面（下面）に、上杵82・・・の各々が、スリット93sの始端esから終端ee迄移動する間に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）

下で、滑沢剤（粉末）Lが、時間をかけて衝突し続けることにより、重力との関係で、滑沢剤（粉末）Lが付着し難い、上杵82・・・の各々の表面（下面）に、順次、滑沢剤（粉末）Lを付着する。

更に、上杵82・・・の各々の表面（下面）方向に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）下で、供給されてくる滑沢剤（粉末）L中の余分なものや、上杵82・・・の各々の表面上に余分に付着した滑沢剤（粉末）Lは、この実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）によって、吸引口95h内へと排出されるため、上杵82・・・の各々の表面（下面）にも、滑沢剤（粉末）Lが、過不足なく、均一に塗布される。

次に、成形材料充填装置（フィードシュー）121から、滑沢剤（粉末）Lが、表面（内周面）に均一に塗布された臼84・・・の各々と、これらの臼84・・・の各々内に所定の位置迄挿入され、表面（上面）に、滑沢剤（粉末）Lが均一に塗布された下杵83・・・の各々により形成される各々の空間内に、貯蔵ホッパー（図示せず）内に貯留した造粒物を順次充填する。

次に、臼84及びこの臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83により形成される空間に供給された成形材料mの中、余分な成形材料は、成形材料充填装置（フィードシュー）121の終端部に設けられたスクレーパ122によりすり切りされて除去される。

以上の工程により、臼84の表面（内周面）及びこの臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83の表面（上面）により形成される空間に供給された成形材料mは、その後、予備圧縮位置P3で、組となる、表面（下面）に均一に滑沢剤（粉末）Lが塗布された上杵82と、表面（上面）に均一に滑沢剤（粉末）Lが塗布された下杵83とにより予備圧縮された後、本圧縮位置P4で、更に、圧縮成形され、錠剤mにされ、錠剤取出位置P5において、錠剤排出アーム131によって、所定の位置に排出される。

尚、この例では、錠剤取出位置P5において、錠剤mを排出した、複数の上杵82・・・の各々、複数の下杵83・・・の各々、及び、複数の臼84・・・の各々は、順次、清浄位置P6に送られ、清浄位置P6に設けられている、上杵清



浄手段（図示せず）、下杵清浄手段（図示せず）及び臼清浄手段（図示せず）の各々により、残余の滑沢剤（粉末）L及び／又は成形材料（この例では、造粒物）mが完全に除去され、次の打錠工程に備えるようになっている。

この外部滑沢式打錠機51では、上述したように、重力との関係で、滑沢剤（粉末）Lが余分に付着し易い下杵83・・・の各々の表面（上面）には、脈動空気振動波に混和し、分散させた滑沢剤（粉末）Lを、短時間で、脈動空気振動波とともに吹き付けるようにし、脈動空気振動波を利用して、臼84・・・の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）Lを、短時間で付着させるようにし、更に、余分な滑沢剤（粉末）Lを吸引除去することで、下杵83・・・の各々の表面（上面）及び臼84・・・の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）Lを、均一に塗布するようにしている。

且つ、重力との関係で、滑沢剤（粉末）Lが付着し難い、上杵82・・・の表面（下面）には、下杵83・・・の各々の表面（上面）や臼84・・・の各々の表面（内周面）への滑沢剤（粉末）Lの塗布方法とは異なる塗布方法、即ち、上杵用塗布装置部93で、上杵収容溝g2内を通過する、上杵82・・・の各々の表面（下面）に、上杵82・・・の各々が、スリット93sの始端esから終端ee迄移動する間に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気下の気流）下で、滑沢剤（粉末）Lを、時間をかけて均一に付着させている。

即ち、この外部滑沢式打錠機51では、下杵83・・・の各々の表面（上面）、及び、臼84・・・の各々の表面（内周面）への滑沢剤（粉末）Lの塗布が、滑沢剤（粉末）Lが混和された正圧の脈動空気振動波を吹き付けるという、正圧雰囲気下、乱流下、且つ、短時間で行われるのに対し、上杵82・・・の各々の表面（下面）への滑沢剤（粉末）Lの塗布は、滑沢剤（粉末）Lを、負圧雰囲気下、実質的に層流下、且つ、時間をかけて行うという、下杵83・・・の各々の表面（上面）、臼84・・・の各々の表面（内周面）、及び、上杵82・・・の各々の表面（下面）の各々に、最適な方法で滑沢剤（粉末）Lを塗布するようにしている。

これにより、上杵82・・・の各々の表面（下面）、下杵83・・・の各々の

表面（上面）、及び、図 8 4・・・の各々の表面（内周面）のいずれにも、滑沢剤（粉末）Lを、均一に塗布できるので、この外部滑沢式打錠機 5 1 を用いれば、錠剤内部に滑沢剤を含まない錠剤を、打錠する工程において、上杵 8 2・・・、下杵 8 3・・・、及び、図 8 4・・・に、ギシツキを生じたり、成形材料（この例では、造粒物）mが付着しないので、製造される錠剤 t に、スティッキング等の打錠障害が発生しない。

尚、本実施例で示した錠剤内部に滑沢剤を含まない錠剤は、本明細書の従来の技術の欄に示した、種々の方法によっても製造可能と思われるが、この外部滑沢式打錠機 5 1 を用いれば、これらの方法に比べ、上杵 8 2・・・の各々の表面（下面）、下杵 8 3・・・の各々の表面（上面）、及び、図 8 4・・・の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）Lを均一に塗布できるので、高い製造効率で、本発明に係る錠剤を製造できるという利点がある。

また、この外部滑沢式打錠機 5 1 では、導管 C 2 に、導管 C 2 内を流れる、滑沢剤（粉末）Lの濃度を測定する光散乱式の粉体濃度測定装置 1 1 2 を設けているので、この粉体濃度測定装置 1 1 2 の検出値に基づいて、吸引手段 1 0 1 の駆動量を調整することによっても、滑沢剤塗布装置 9 1 から噴霧する滑沢剤（粉末）の濃度を調整することもできる。

また、この外部滑沢式打錠機 5 1 では、滑沢剤塗布装置 9 1 の下杵用塗布装置部 9 2 として、下杵用滑沢剤塗布装置 9 2 の下面 S 9 2 b に、回転テーブル 8 5 の外周側から中心方向に向かって設けられた、長尺な吸引口 h 2 を有するものを用いている。

このような吸引口 h 2 を有する滑沢剤塗布装置 9 1 を用いた場合には、錠剤 t を本格的に打錠する前に、試し打ちを行い、この試し打ちにより製造されたサンプル錠剤を粉砕し、錠剤 1 錠あたりに含まれる滑沢剤 L の量を測定し、錠剤 1 錠あたりに含まれる滑沢剤 L の量が予定している量より多い場合には、この吸引口 h 2 に接続されている吸引手段（図示せず）を適当な駆動量で駆動して、図 8 4・・・の各々の表面（内周面）に付着している滑沢剤（粉末）Lの一部を吸引除去したり、下杵 8 3・・・の各々の表面（上面）に付着している滑沢剤（粉末）

Lの一部を吸引除去したりするようにしてもよい。

また、作業者が、回転テーブル85の臼84・・・の各々の周囲に、滑沢剤（粉末）Lが付着している場合や付着する虞れがある場合には、この吸引口h2に接続されている吸引手段（図示せず）を、適宜又は常時、適当な駆動量で駆動して、回転テーブル85の臼84・・・の各々の周囲を清浄するようにしてもよい。このように、吸引口h2に接続されている吸引手段（図示せず）を、適宜又は常時、適当な駆動量で駆動するようにした場合には、錠剤内部に滑沢剤が一切含まれない錠剤を製造できるので、尚、一層、口腔内で、速く崩壊する速崩錠を製造できる。

また、結合剤中に含ませる、水に濡れやすい糖類の配合割合を変えることで、同じ速崩壊錠であっても、口腔内で、崩壊する時間の異ならせることも可能になるので、本発明に係る錠剤は、口腔内での崩壊時間を制御できるという効果もある。

#### 産業上の利用可能性

以上、詳細に説明したように、請求項1に記載の錠剤では、水に濡れやすい糖類を用いており、且つ、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合している。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

一方、錠剤を構成する粒子と粒子の間は、結合剤によって結合されているので、粒子間の結合が強いため、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じない。

また、この錠剤では、例えば、主薬が目的とする部位で溶けるように、主薬を含む顆粒に、機能性剤皮（例えば、腸溶性剤皮等）を施したり、徐々に溶けるよう徐放性剤皮を施したり、主薬が結晶化しないように固体分散型顆粒にしたり、主薬をワックスマトリックス構造中に分散した顆粒にすること等により、口腔内速崩型の医薬品を実現できる。

請求項 2 に記載の錠剤では、造粒物中に、成形性に優れた糖類の粒子を含ませているので、請求項 1 に記載の錠剤の効果に加えて、更に、圧縮成形時の成形性に優れている。

請求項 3 に記載の錠剤では、水に濡れやすい糖類の粒子と、成形性に優れた糖類の粒子との配合比を、圧縮成型時の成形性に優れ、且つ、口腔内で速やかに崩壊する錠剤が製造できる割合にしているので、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を高い生産効率で製造することができる。

請求項 4 に記載の錠剤では、成形性に優れた糖類として、安全性に優れ、成形性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているので、安全性に優れ、圧縮成形時の成形性に優れ、且つ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

請求項 5 に記載の錠剤では、水に濡れやすい糖類として、安全性に優れ、水に対する濡れ性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているので、安全性に優れ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

また、水に濡れやすい糖類は、水に溶解した場合、その水溶液の粘度が上がらないため、錠剤中に、唾液中の水が染み込み易い。この作用によっても、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、直ちに、崩壊する。

請求項 6 に記載の錠剤では、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含む結合剤により結合している。

したがって、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の、界面活性剤により唾液中の水の界面張力が低下するので、結合剤が水に濡れ易くなる。次いで、水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、結合剤中から唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が無くなるので、直ちに、造粒物が崩壊する。

請求項 7 に記載の錠剤では、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水に濡れやすい糖類を含む水溶性高分子により結合されている。この錠剤は、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水溶性高分子により結合されているので、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶

け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。

且つ、この錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。この構成により、この錠剤は、口腔内に入ると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。この結果、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、単に、造粒物を構成する粒子間が水溶性高分子により結合されているものに比べ、速やかに、崩壊する。

請求項 8 に記載の錠剤の製造方法では、通常の錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たに特殊な装置を用いる必要がない。

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

請求項 9 に記載に錠剤の製造方法でも、通常の錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たな特殊な装置を用いる必要がない。

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤として水溶性高分子のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

更に、この錠剤の製造方法では、造粒物中に、成形性に優れた糖類の粒子を含ませているので、製造される錠剤に、スティッキング等の打錠障害が生じない。

請求項 10 に記載の錠剤の製造方法では、結合剤中に、界面活性剤を添加している。これにより、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含

む結合剤で結合されているため、口腔内において、一層速やかに崩壊する。

請求項 1 1 に記載の錠剤の製造方法では、結合剤として、水溶性高分子を用いているので、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに迄、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。

且つ、この錠剤の製造方法により製造された錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。また、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これによっても、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、この錠剤は、錠剤を構成する造粒物を構成する造粒物の粒子間が、単に、水溶性高分子だけに結合されている錠剤に比べ、速やかに、崩壊する。

請求項 1 2 に記載の錠剤の製造方法では、造粒物を造粒する際に用いる水溶液中に含まれる結合剤と水に濡れやすい糖類との配合を、圧縮成形された錠剤が実用的な硬度を有し、且つ、口腔内で、速やかに崩壊する割合にしているので、保存、運搬中においては、欠けが生じ難く、口腔内で直ちに崩壊する口腔内速崩錠を製造することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して造粒物を得て、この造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤。

2. 少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類、成型性に優れた糖類及び崩壊剤とを含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して造粒物を得て、この造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤。

3. 前記造粒物中に含まれる、水に濡れやすい糖類と、成型性に優れた糖類との配合割合が、

水に濡れやすい糖類が、60容量%以上90容量%以下で、且つ、

残部が、成型性に優れた糖類であることを特徴とする、請求項2に記載の錠剤。

4. 前記成型性に優れた糖類が、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも1種であることを特徴とする、請求項2又は請求項3に記載の錠剤。

5. 前記水に濡れやすい糖類が、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも一種であることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の錠剤。

6. 前記結合剤中に、更に、界面活性剤を含む、請求項1～5のいずれかに記載の錠剤。

7. 前記結合剤が、水溶性高分子である、請求項1～6のいずれかに記載の錠剤。

8. 少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程と、

前記流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、

前記主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

9. 少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子、成型性に優れた糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程

と、

前記流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、

前記主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

10. 前記結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液中に、更に、界面活性剤を添加したことを特徴とする請求項8又は請求項9に記載の錠剤の製造方法。

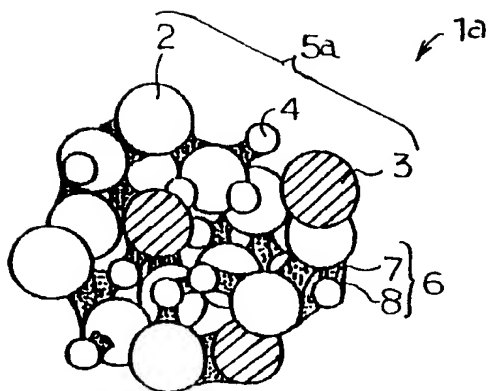
11. 前記結合剤が、水溶性高分子である、請求項8～10のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

12. 前記結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液が、水100容量に対して、水溶性高分子の容量が1容量以上3容量未満に調整されており、且つ、水100容量に対して、水に濡れやすい糖類の容量が、5容量以上6容量以下に調整されていることを特徴とする、請求項11に記載の錠剤の製造方法。

~~THIS PAGE BLANK (USPTO)~~



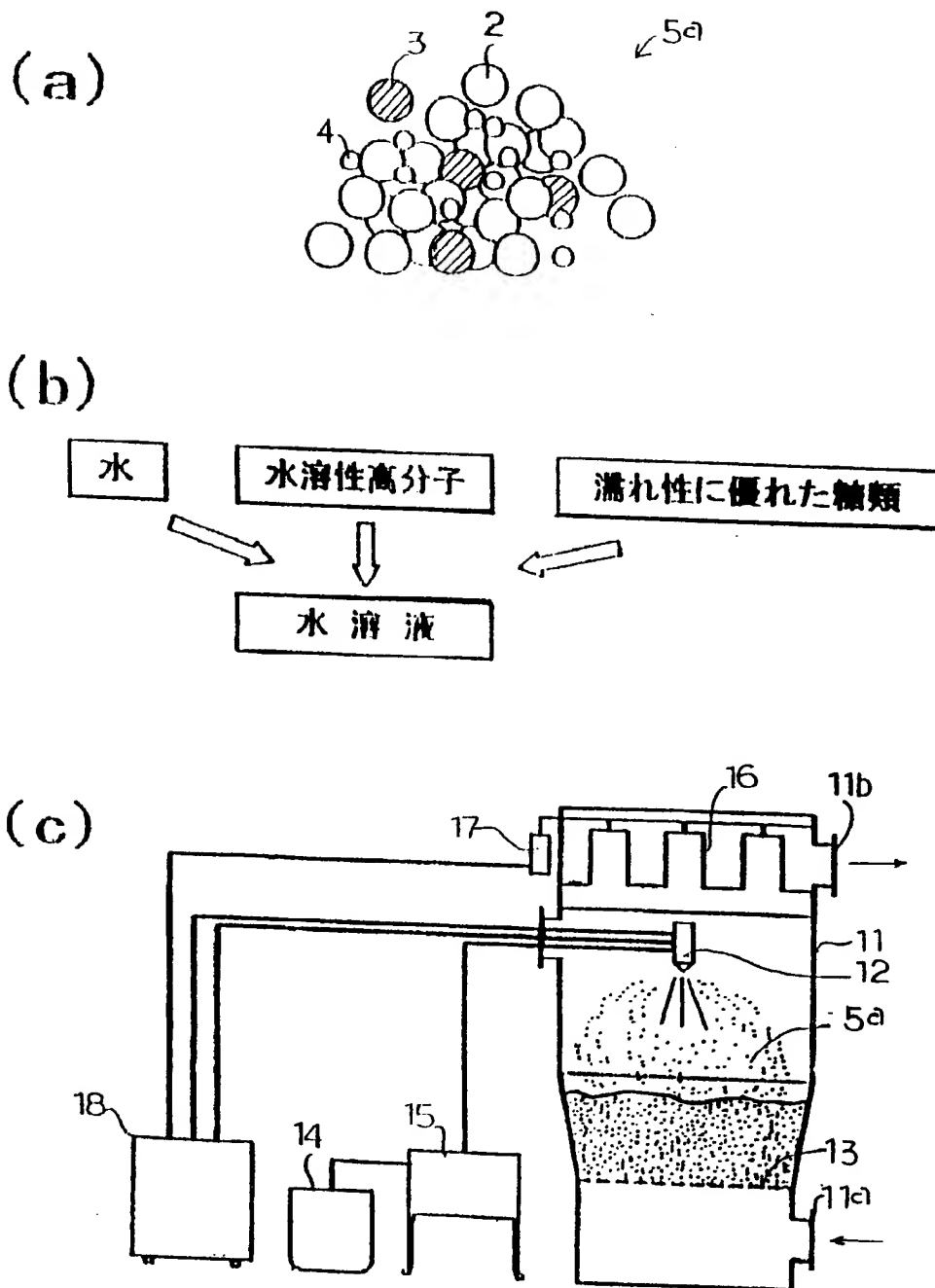
1 / 2 2  
第 1 図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2 / 2 2

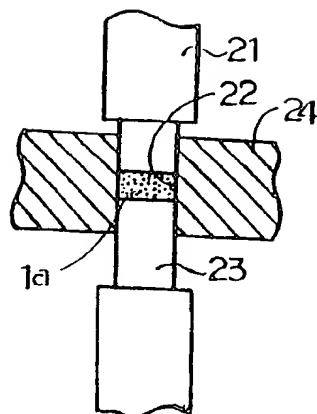
第 2 図



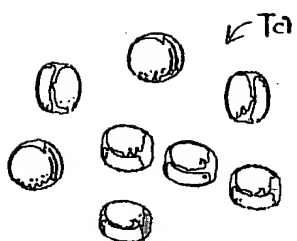
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

3 / 2 2  
第 3 図

(a)



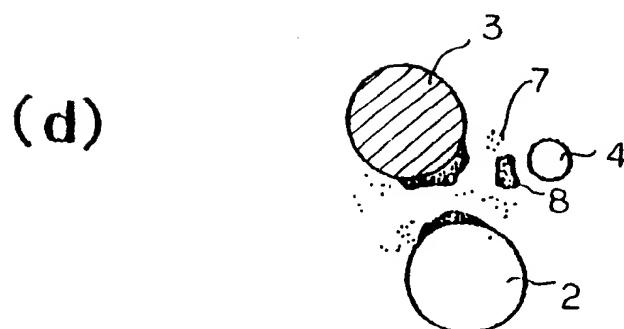
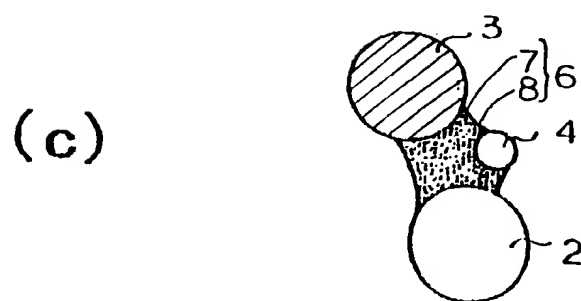
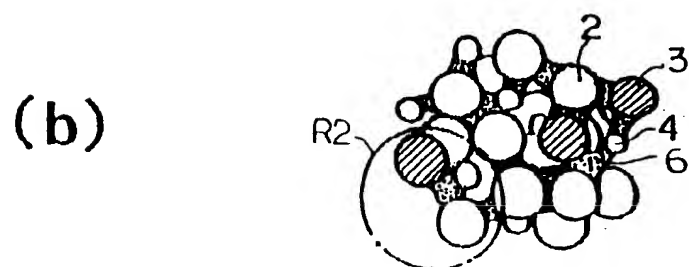
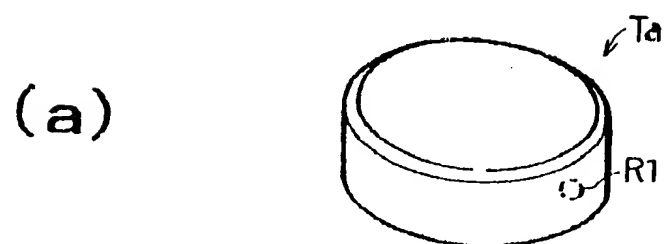
(b)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

4 / 2 2

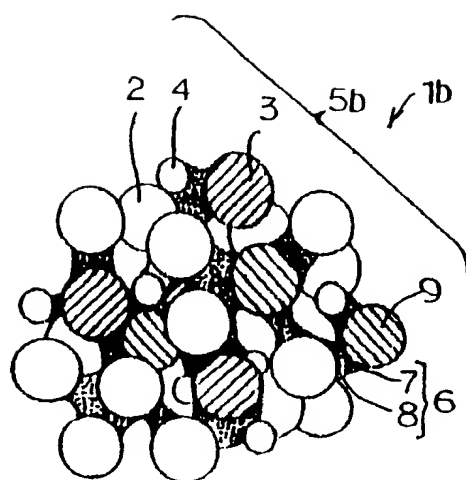
第 4 図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



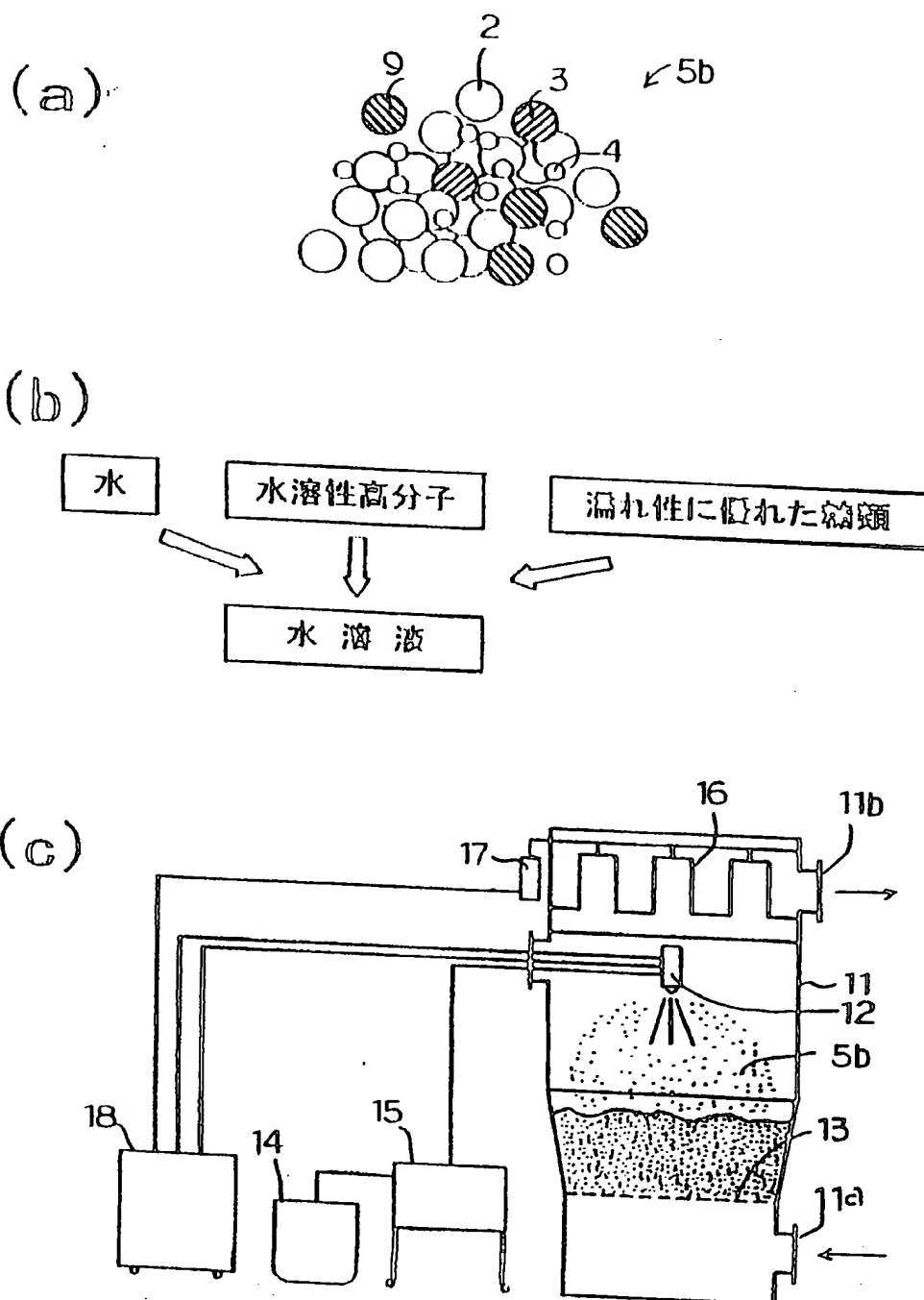
5 / 2 2  
第 5 図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

6 / 2 2

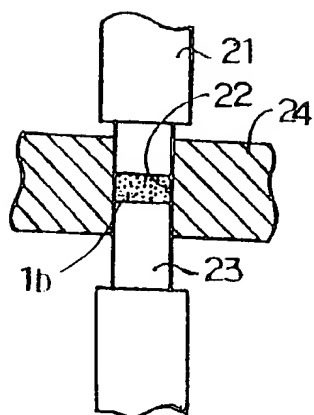
## 第 6 図



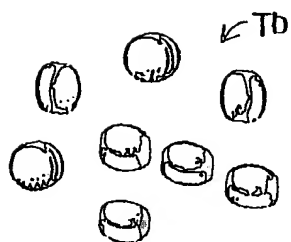
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

7/22  
第7図

(a)



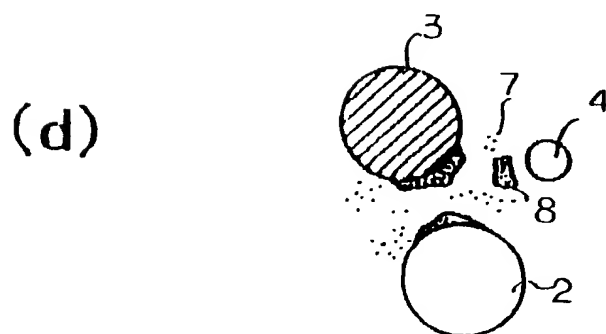
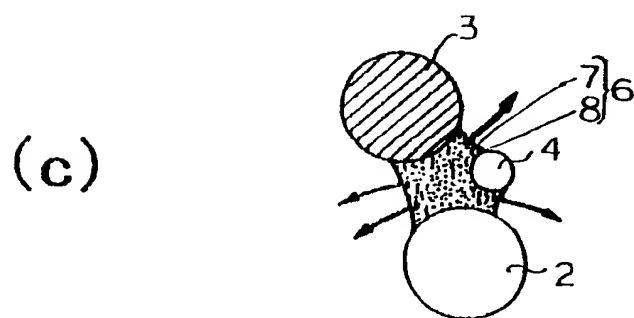
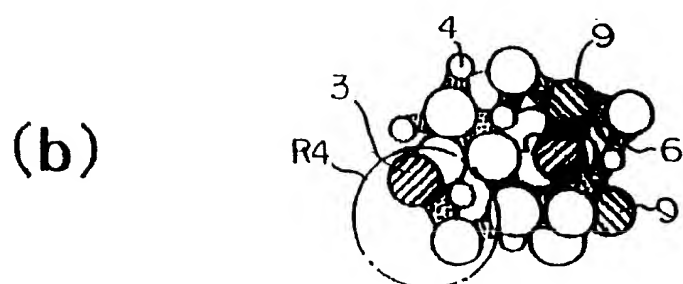
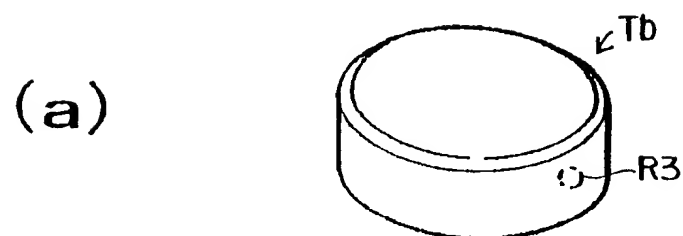
(b)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

8/22

第8図

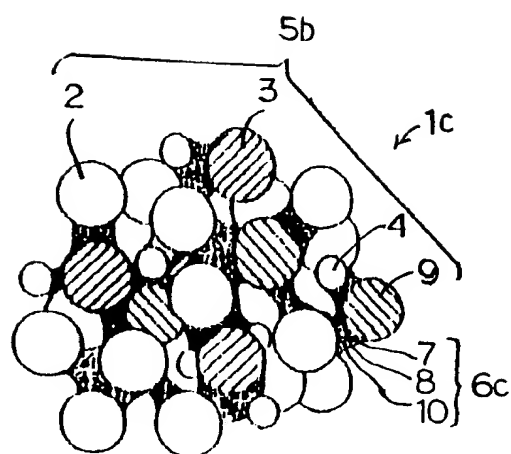


**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



9/22

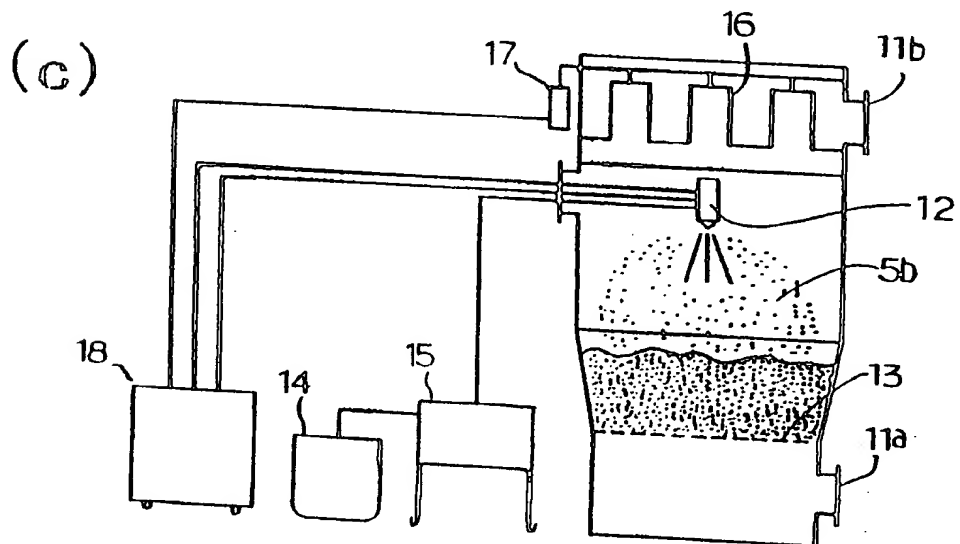
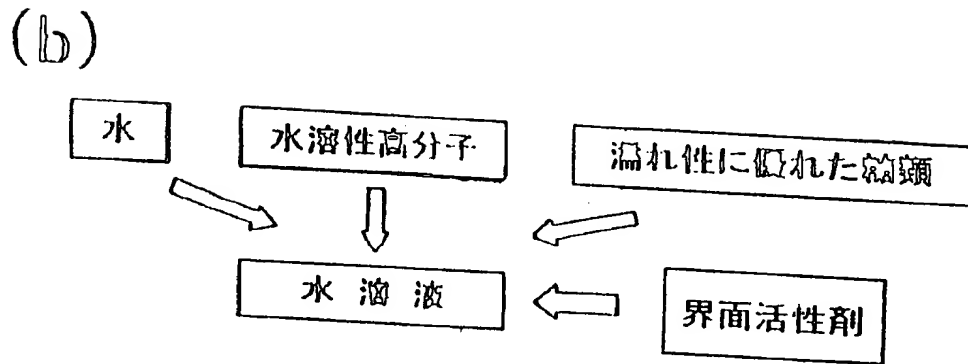
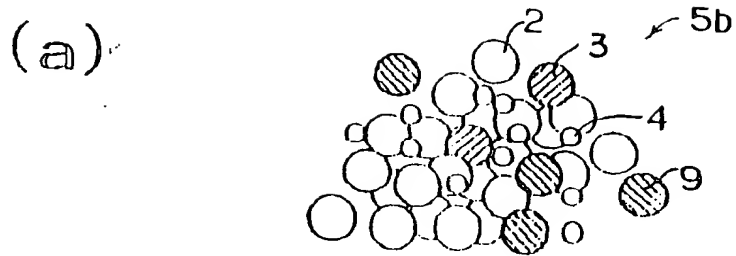
第9図





THIS PAGE BLANK (USPTO)

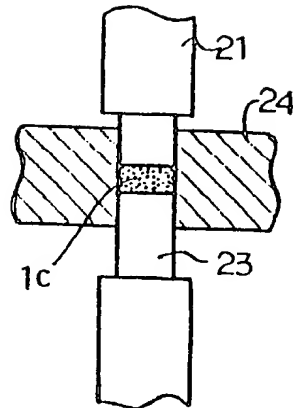
10/22  
第10図



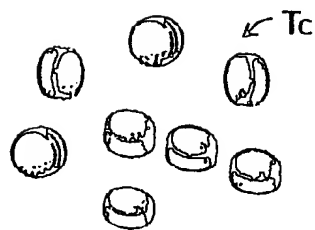
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

11/22  
第11図

(a)

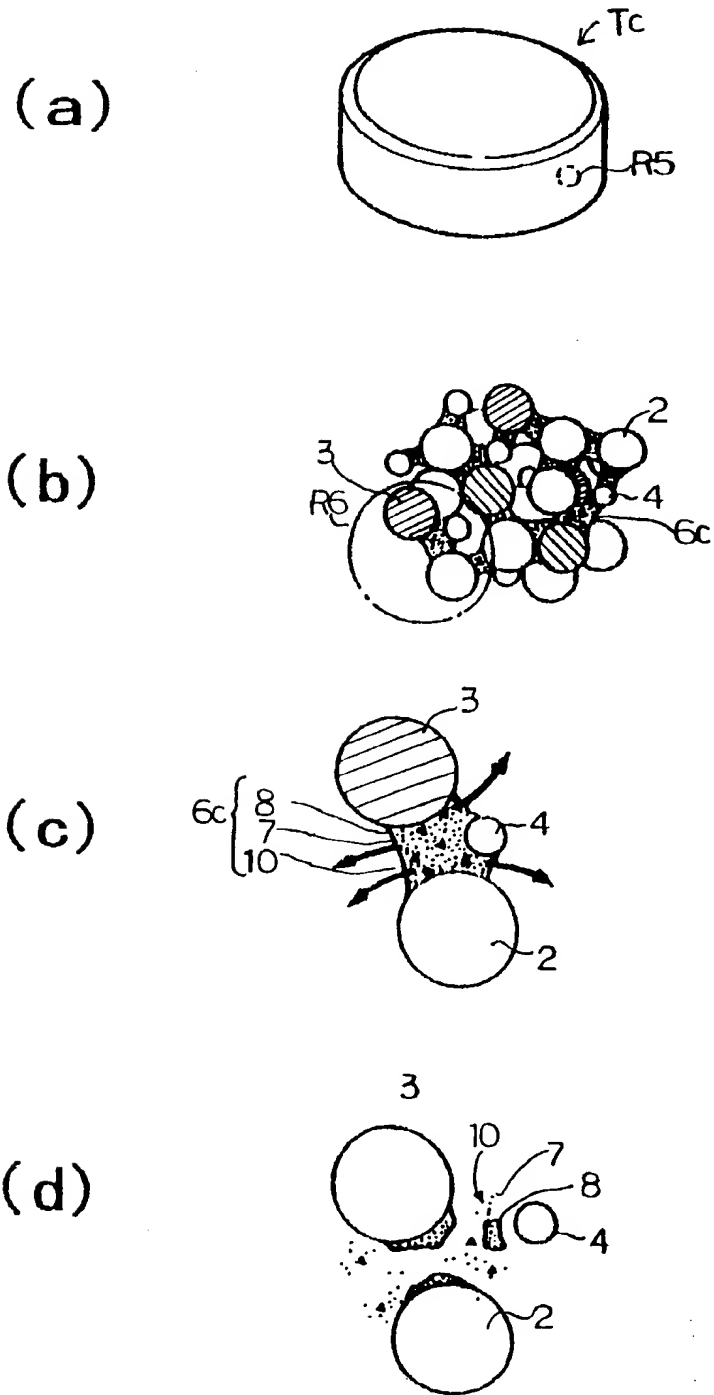


(b)



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

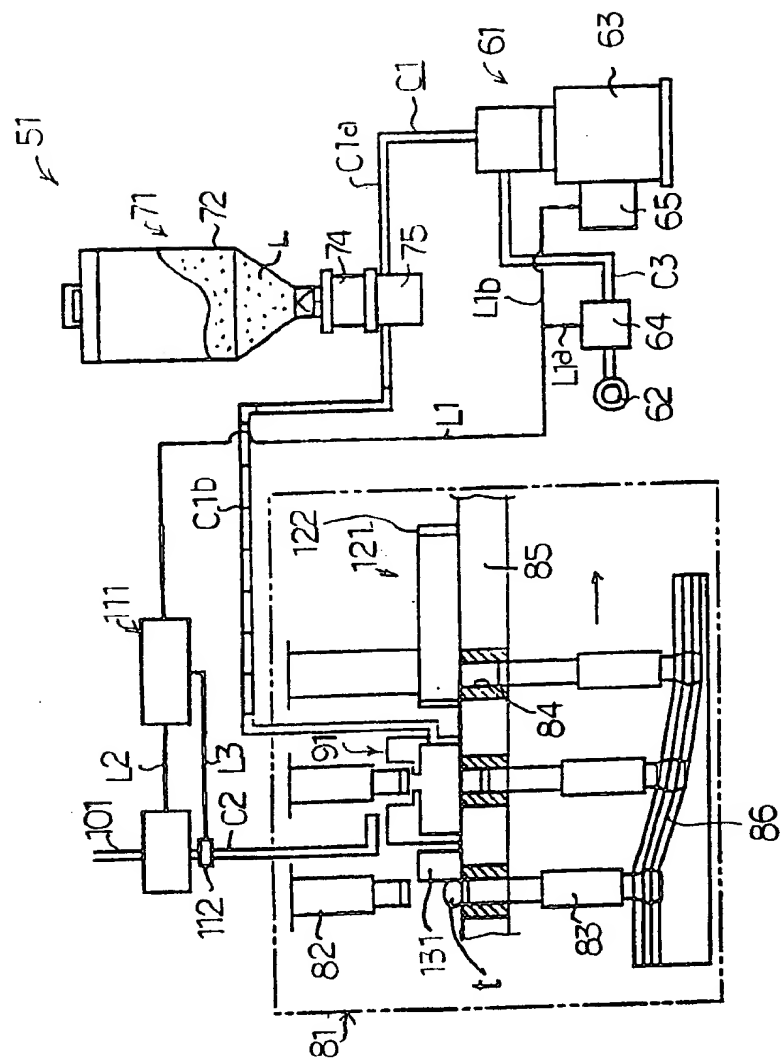
12/22  
第12図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



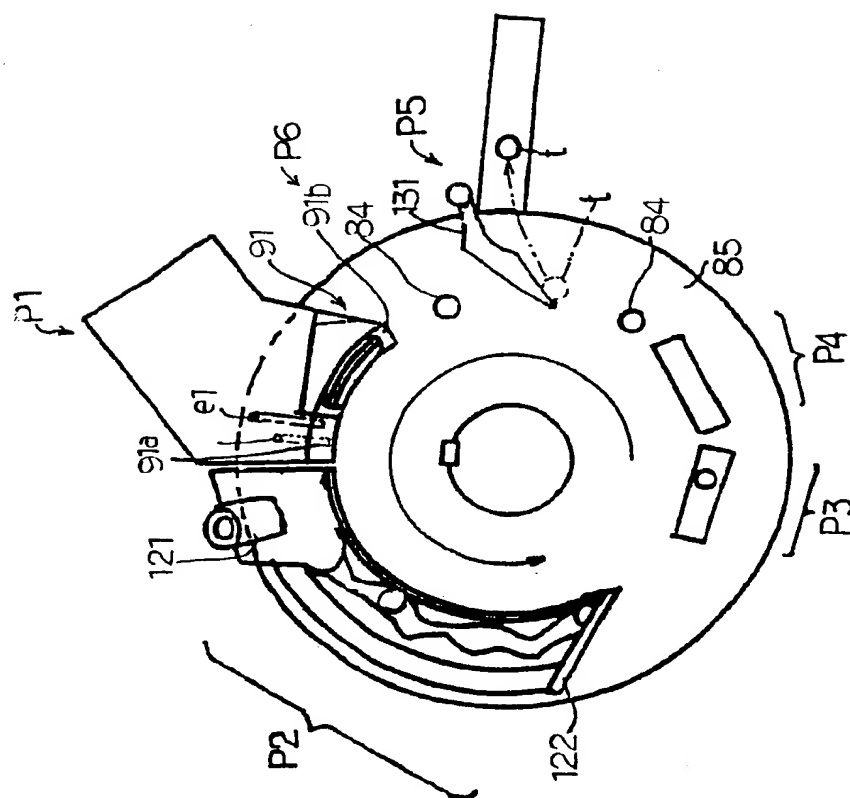
13/22  
第13図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

14/22

第14図



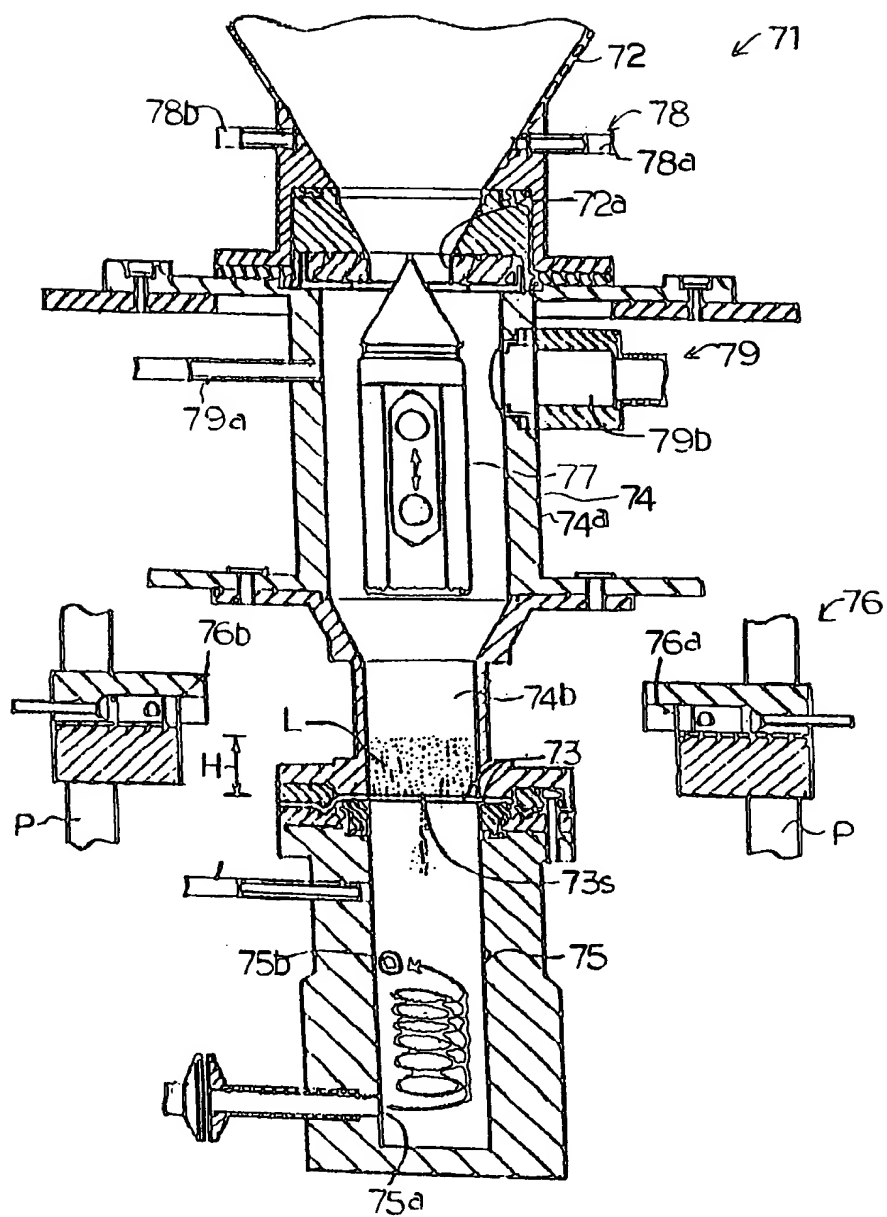
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

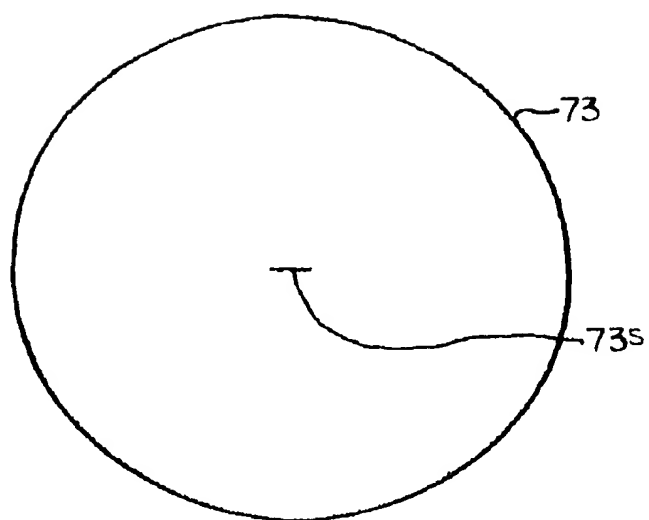
16 / 22  
第 16 回



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

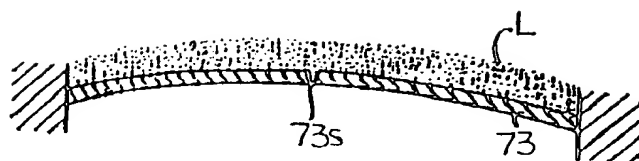


17/22  
第17図

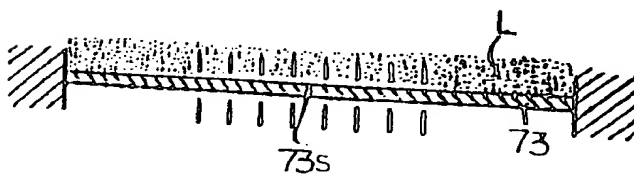


**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

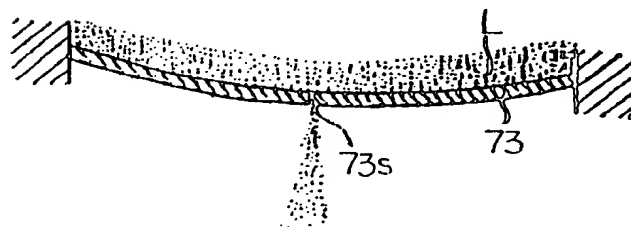
(a)



(b)



(c)

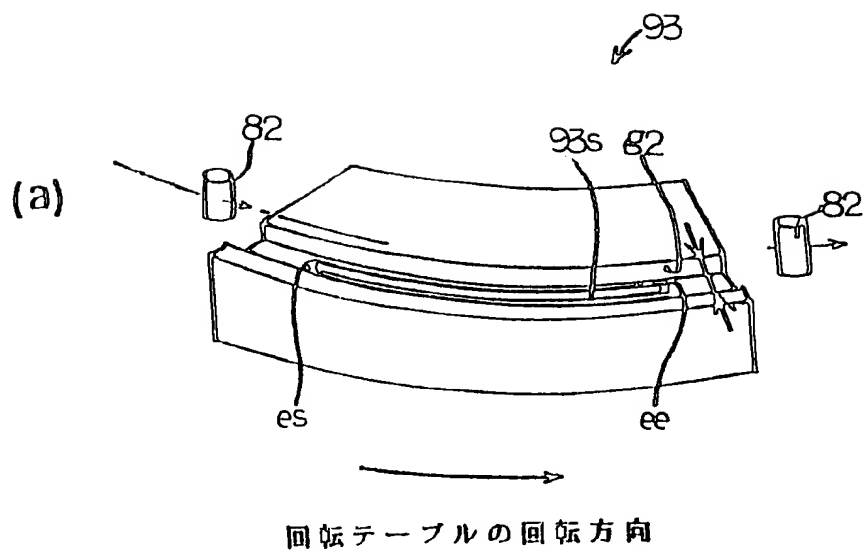


**THIS PAGE BLANK** (USPTO)



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

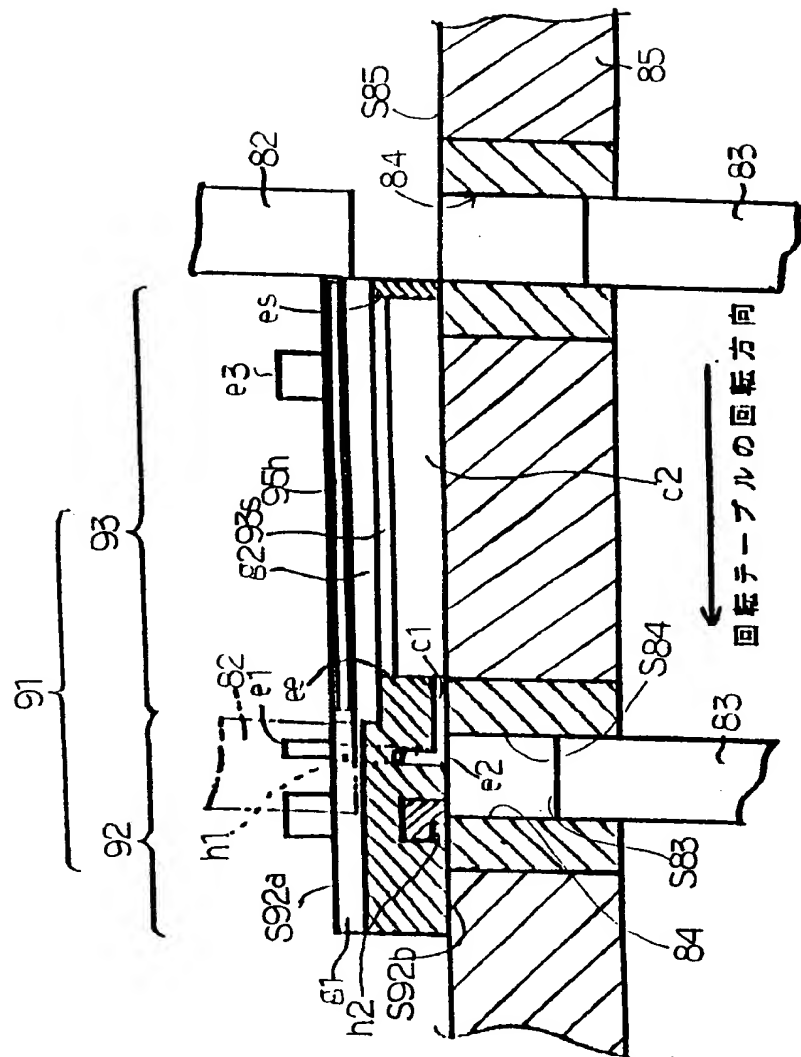
20/22  
第20図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



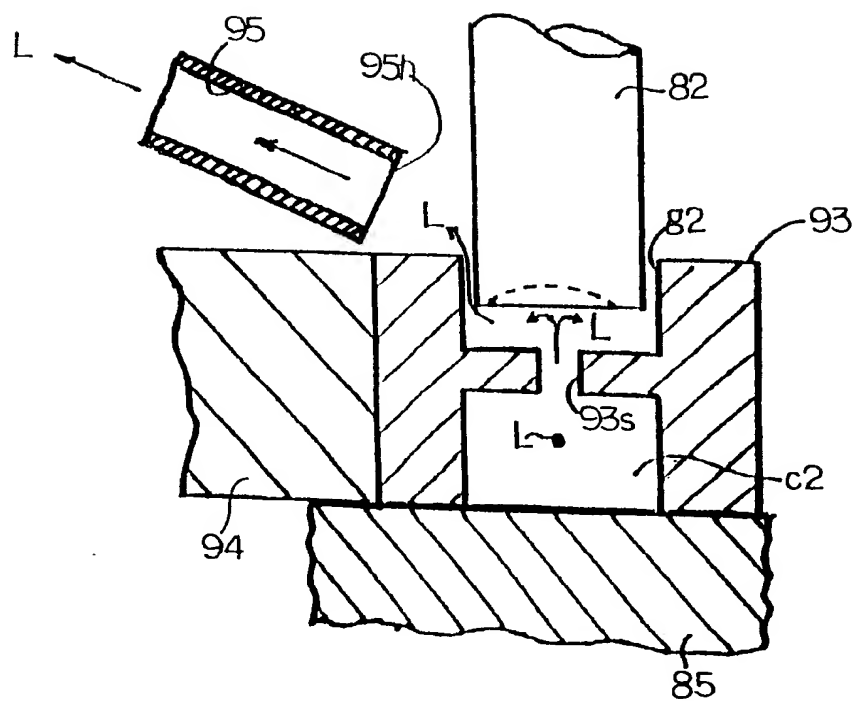
21 / 22  
第 2 1 図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

22/22

第22図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# PCT COOPERATION TREATY

## PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF COPIES OF TRANSLATION OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NAKAI, Hiroyuki  
Sorio 3 2F  
2-1, Sakaemachi 2-chome  
Takarazuka-shi, Hyogo 665-0845  
JAPON



<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 30 April 2001 (30.04.01)	
<b>Applicant's or agent's file reference</b> 11188	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
<b>International application No.</b> PCT/JP00/00870	<b>International filing date (day/month/year)</b> 16 February 2000 (16.02.00)
<b>Applicant</b> KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al	

### 1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

### 2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP, AT, AU, CA, CH, CN, CZ, FI, KP, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP, EA, AE, AL, AM, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CR, CU, DE, DK, DM, EE, ES, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KF, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, OA

### 3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

**It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.**

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  <div style="text-align: right;">Eliott Peretti</div>  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 553777, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 04. 8月. 1993 (04. 08. 93) & JP, 05-271054, A	1-5, 7 6, 8-12
X Y	EP, 745382, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 04. 12月. 1996 (04. 12. 99) & WO, 95/20380, A1 & US, 5576014	1-5, 7-9, 11, 12 6, 10
X Y	JP, 11-12161, A (田辺製薬株式会社) 19. 1月. 1999 (19. 01. 99)	1, 5-8, 10-12 2-4, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
13. 04. 00

国際調査報告の発送日  
25.04.00

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
富永 保

4 P 2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USPTO)



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PY	JP, 11-263723, A (大日本製薬株式会社) 28. 9月. 1999 (28. 09. 99)	1-5, 7, 8, 12 6, 9-11

THIS PAGE BLANK (USPTO)

12-T  
Translation

PATENT COÖPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 11188	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00870	International filing date (day/month/year) 16 February 2000 (16.02.00)	Priority date (day/month/year) 17 February 1999 (17.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/20, 47/26		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 February 2000 (16.02.00)	Date of completion of this report 27 July 2000 (27.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	12	YES
	Claims	1-11	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: EP, 553777, A2  
Document 2: EP, 745382, A1  
Document 3: JP, 11-12161, A

Document 1 cited in the ISR discloses a tablet that dissolves in the oral cavity and is obtained by pressing a tablet from a mixture that contains an active ingredient and a saccharide. It also discloses the fact that xylitol, saccharose, maltitol or the like is used as the saccharide, and the fact that additives such as a disintegrating agent or a binder may be included. Working example 1 discloses a tablet that dissolves in the oral cavity and is made by mixing/kneading an active ingredient such as ascorbic acid, xylitol, maltitol, corn starch, gum arabic powder and the like in an agitating granulating machine, and then carrying out tablet pressing.

Document 2 cited in the ISR discloses a compression-molded substance that dissolves in the oral cavity and is made by granulating a saccharide having low moldability using a saccharide having high moldability and then carrying out compression-molding. It discloses things like lactose, mannitol, glucose, saccharose and xylitol as saccharides having low moldability, and things like maltose, maltitol and sorbitol as saccharides having high moldability. Moreover, it also discloses the fact that said compression-molded substance is a tablet, the fact that it contains an active ingredient, and the fact that it may contain additives such as a disintegrating agent or a binder. Working example 11 discloses a tablet that dissolves in the oral cavity and is made by granulating a mixture of mannitol, lactose, famotidine and the like in a fluidized bed granulating machine using an aqueous solution of maltose.

Document 3 cited in the ISR discloses a formulation that rapidly disintegrates in the oral cavity and is obtained by compression-molding a drug, a water-soluble excipient and an amorphous saccharide, and then carrying out aging. It discloses things like mannitol, xylitol, sorbitol and lactose as water-soluble excipients, and things like glucose, maltose and lactose as amorphous saccharides. Moreover, it also discloses the fact that various types of additive such as disintegrating agents, binders and surfactants can be mixed in, and the fact that a binder can be added during the granulating. Working example 5 discloses a formulation that rapidly disintegrates in the oral cavity and is made by mixing together *imidapuriru*\* hydrochloride and erythritol, spraying the mixture under a fluidized state in a fluidized bed granulating machine using an aqueous solution of saccharose, drying and then carrying out tablet pressing.

The subject matter of claims 1 and 5 is disclosed in above-mentioned documents 1-3 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claims 2-4 and 7 is disclosed in above-mentioned documents 1 and 2 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

**Continuation of Box V (Citations and explanations):**

The subject matter of claims 6 and 10 is disclosed in above-mentioned document 3 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 8 is disclosed in above-mentioned documents 2 and 3 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 9 is disclosed in above-mentioned document 2 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 11 is disclosed in above-mentioned document 2 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 12 is not disclosed in any of above-mentioned documents 1-3 and is thus considered to be novel.

However, the subject matter of claim 12 is considered not to involve an inventive step in view of above-mentioned documents 2 and 3. Documents 2 and 3 disclose the fact that saccharides easily wettable by water are sprayed and granulation is carried out, and the fact that a binder can be included. It is considered that a person skilled in the art could determine the concentrations of the various substances contained in the sprayed aqueous solution as required in accordance with the kind of tablet aimed for. The subject matter of claim 12 is thus considered not to involve an inventive step.

\*Note regarding the translation: the English for this term was unknown and so has been transcribed in Romaji

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00870

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
JP,11-263723,A [EX]	28 September 1999 (28.09.1999)	13 January 1999 (13.01.1999)	14 January 1998 (14.01.1998)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PY	JP, 11-263723, A (大日本製薬株式会社) 28. 9月. 1999 (28. 09. 99)	1-5, 7, 8, 12 6, 9-11

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 553777, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 04. 8月. 1993 (04. 08. 93) & JP, 05-271054, A	1-5, 7 6, 8-12
X Y	EP, 745382, A1 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 04. 12月. 1996 (04. 12. 99) & WO, 95/20380, A1 & US, 5576014	1-5, 7-9, 11, 12 6, 10
X Y	JP, 11-12161, A (田辺製薬株式会社) 19. 1月. 1999 (19. 01. 99)	1, 5-8, 10-12 2-4, 9

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 04. 00

国際調査報告の発送日

25.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

REC'D 11 AUG 2000

WIPO PCT

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

24/8 69

出願人又は代理人 の書類記号 11188	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00870	国際出願日 (日.月.年) 16.02.00	優先日 (日.月.年) 17.02.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26		
出願人 (氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 16.02.00	国際予備審査報告を作成した日 27.07.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  富永 保 印	4 P 2939
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。
- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。
4. 補正により、下記の書類が削除された。
- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図
5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	12	有
	請求の範囲	1-11	無
進歩性(1S)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-12	無
産業上の利用可能性(1A)	請求の範囲	1-12	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1. EP, 553777, A2  
 文献2. EP, 745382, A1  
 文献3. JP, 11-12161, A

国際調査報告で引用された文献1には、薬効成分と糖類を含む混合物を打錠して得られる口腔内溶解型錠剤が記載されており、糖類としてキシリトール、白糖、マルチトール等が用いられること、崩壊剤、結合剤等の添加剤を含みうることも記載されている。実施例1には、アスコルビン酸等の薬効成分、キシリトール、マルチトール、コーンスターチ、アラビアゴム末等を攪拌造粒機にて混合、練合した後、打錠した口腔内溶解型錠剤が記載されている。

国際調査報告で引用された文献2には、成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒後、圧縮成型する口腔内溶解型圧縮成型物が記載されており、成形性の低い糖類として乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖、キシリット等が、成形性の高い糖類としてマルトース、マルチトール、ソルビトール等が記載されている。また、該圧縮成型物が錠剤であること、活性成分を含有すること、崩壊剤、結合剤などの添加剤を含みうることも記載されている。実施例11には、マンニトール、乳糖、ファモチジン等の混合物を、マルトース水溶液を用いて流動層造粒機で造粒した後、打錠した口腔内溶解型錠剤が記載されている。

国際調査報告で引用された文献3には、薬物、水溶性賦形剤、非晶質糖類を圧縮成型後、エージングすることによって得られる口腔内速崩壊性製剤が記載されており、水溶性賦形剤としてマンニトール、キシリトール、ソルビトール、乳糖等が、非晶質糖類としてグルコース、マルトース、乳糖等が記載されている。また、崩壊剤、結合剤、界面活性剤等の各種添加物を配合しうること、造粒に際して結合剤を添加しうることも記載されている。実施例5には、塩酸イミダプリル、エリスリトールを混合し、流動層造粒機で流動下に白糖水溶液で噴霧して造粒、乾燥した後、打錠した口腔内速崩壊性錠が記載されている。

請求の範囲1, 5に記載された発明は、上記文献1-3に記載されているから、新規性・進歩性を有しない。

請求の範囲2-4, 7に記載された発明は、上記文献1, 2に記載されているから、新規性・進歩性を有しない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V. 2 欄の続き

請求の範囲 6, 10 に記載された発明は、上記文献 3 に記載されているから、新規性・進歩性を有しない。

請求の範囲 8 に記載された発明は、上記文献 2 - 3 に記載されているから、新規性・進歩性を有しない。

請求の範囲 9 に記載された発明は、上記文献 2 に記載されているから、新規性・進歩性を有しない。

請求の範囲 11 に記載された発明は、上記文献 2 に記載されているから、新規性・進歩性を有しない。

請求の範囲 12 に記載された発明は、上記文献 1 - 3 に記載されていないから新規性を有する。

請求の範囲 12 に記載された発明は、上記文献 2 - 3 により進歩性を有しない。文献 2, 3 には、水に濡れやすい糖類をスプレーし造粒する旨が記載されており、結合剤を含有しうる旨も記載されている。スプレーする水溶液に含まれる各物質の濃度は目的とする錠剤に合わせて当業者が適宜決定しうるものであり、当業者にとって容易である。したがって、請求の範囲 12 に記載された発明は進歩性を有しない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP, 11-263723, A [EX]	28. 09. 99	13. 01. 99	14. 01. 98

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 11188	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00876	International filing date (day/month/year) 16 February 2000 (16.02.00)	Priority date (day/month/year) 17 February 1999 (17.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/20, 47/26		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 16 February 2000 (16.02.00)	Date of completion of this report 27 July 2000 (27.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00870

**I. Basis of the report****1. With regard to the elements of the international application:\***

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

ational application No.

PCT/JP00/00870

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	12	YES
	Claims	1-11	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: EP, 553777, A2

Document 2: EP, 745382, A1

Document 3: JP, 11-12161, A

Document 1 cited in the ISR discloses a tablet that dissolves in the oral cavity and is obtained by pressing a tablet from a mixture that contains an active ingredient and a saccharide. It also discloses the fact that xylitol, saccharose, maltitol or the like is used as the saccharide, and the fact that additives such as a disintegrating agent or a binder may be included. Working example 1 discloses a tablet that dissolves in the oral cavity and is made by mixing/kneading an active ingredient such as ascorbic acid, xylitol, maltitol, corn starch, gum arabic powder and the like in an agitating granulating machine, and then carrying out tablet pressing.

Document 2 cited in the ISR discloses a compression-molded substance that dissolves in the oral cavity and is made by granulating a saccharide having low moldability using a saccharide having high moldability and then carrying out compression-molding. It discloses things like lactose, mannitol, glucose, saccharose and xylitol as saccharides having low moldability, and things like maltose, maltitol and sorbitol as saccharides having high moldability. Moreover, it also discloses the fact that said compression-molded substance is a tablet, the fact that it contains an active ingredient, and the fact that it may contain additives such as a disintegrating agent or a binder. Working example 11 discloses a tablet that dissolves in the oral cavity and is made by granulating a mixture of mannitol, lactose, famotidine and the like in a fluidized bed granulating machine using an aqueous solution of maltose.

Document 3 cited in the ISR discloses a formulation that rapidly disintegrates in the oral cavity and is obtained by compression-molding a drug, a water-soluble excipient and an amorphous saccharide, and then carrying out aging. It discloses things like mannitol, xylitol, sorbitol and lactose as water-soluble excipients, and things like glucose, maltose and lactose as amorphous saccharides. Moreover, it also discloses the fact that various types of additive such as disintegrating agents, binders and surfactants can be mixed in, and the fact that a binder can be added during the granulating. Working example 5 discloses a formulation that rapidly disintegrates in the oral cavity and is made by mixing together *imidapuriru*\* hydrochloride and erythritol, spraying the mixture under a fluidized state in a fluidized bed granulating machine using an aqueous solution of saccharose, drying and then carrying out tablet pressing.

The subject matter of claims 1 and 5 is disclosed in above-mentioned documents 1-3 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claims 2-4 and 7 is disclosed in above-mentioned documents 1 and 2 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V (Citations and explanations):

The subject matter of claims 6 and 10 is disclosed in above-mentioned document 3 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 8 is disclosed in above-mentioned documents 2 and 3 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 9 is disclosed in above-mentioned document 2 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 11 is disclosed in above-mentioned document 2 and is thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.

The subject matter of claim 12 is not disclosed in any of above-mentioned documents 1-3 and is thus considered to be novel.

However, the subject matter of claim 12 is considered not to involve an inventive step in view of above-mentioned documents 2 and 3. Documents 2 and 3 disclose the fact that saccharides easily wettable by water are sprayed and granulation is carried out, and the fact that a binder can be included. It is considered that a person skilled in the art could determine the concentrations of the various substances contained in the sprayed aqueous solution as required in accordance with the kind of tablet aimed for. The subject matter of claim 12 is thus considered not to involve an inventive step.

\*Note regarding the translation: the English for this term was unknown and so has been transcribed in Romaji

THIS PAGE BLANK (USPTO)



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00870

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
JP.11-263723.A [EX]	28 September 1999 (28.09.1999)	13 January 1999 (13.01.1999)	14 January 1998 (14.01.1998)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

E P



P C T

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 11188	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00870	国際出願日 (日.月.年) 16.02.00	優先日 (日.月.年) 17.02.99
出願人(氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 1 図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, A61K47/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	✓ EP, 553777, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 04. 8月. 1993 (04. 08. 93) & JP, 05-271054, A	1-5, 7 6, 8-12
X Y	✓ EP, 745382, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 04. 12月. 1996 (04. 12. 99) & WO, 95/20380, A1 & US, 5576014	1-5, 7-9, 11, 12 6, 10
X Y	✓ JP, 11-12161, A (田辺製薬株式会社) 19. 1月. 1999 (19. 01. 99)	1, 5-8, 10-12 2-4, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 04. 00

国際調査報告の発送日

25.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PY	✓ JP, 11-263723, A (大日本製薬株式会社) 28. 9月. 1999 (28. 09. 99)	1-5, 7, 8, 12 6, 9-11

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**